

PCT

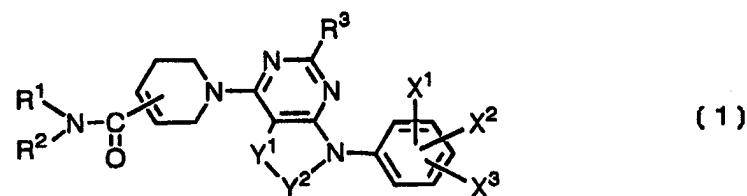
世界知的所有権機関
国際事務局
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類7 C07D 473/34, 487/04, 211/78, 207/34, A61K 31/52, 31/519, A61P 43/00, 25/24, 25/22, 25/28, 25/16, 25/30, 25/08, 1/00, 7/10, 9/10, 9/12, 17/02, 29/00, 37/02	A1	(11) 国際公開番号 WO00/53604 (43) 国際公開日 2000年9月14日(14.09.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP00/01468		(74) 代理人 北川富造(KITAGAWA, Tomizo) 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社 特許部 Tokyo, (JP)
(22) 国際出願日 2000年3月10日(10.03.00)		
(30) 優先権データ 特願平11/65004 特願平11/185628 特願平11/258353	1999年3月11日(11.03.99) JP 1999年6月30日(30.06.99) JP 1999年9月13日(13.09.99) JP	(81) 指定国 AU, CA, CN, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE) 添付公開書類 国際調査報告書
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 Tokyo, (JP)		
(72) 発明者 ; および (75) 発明者／出願人 (米国についてのみ) 中里篤郎(NAKAZATO, Atsuro)[JP/JP] 大久保武利(OKUBO, Taketoshi)[JP/JP] 熊谷利仁(KUMAGAI, Toshihito)[JP/JP] 富沢一雪(TOMISAWA, Kazuyuki)[JP/JP] 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo, (JP)		

(54) Title: CARBAMOYL TETRAHYDROPYRIDINE DERIVATIVES

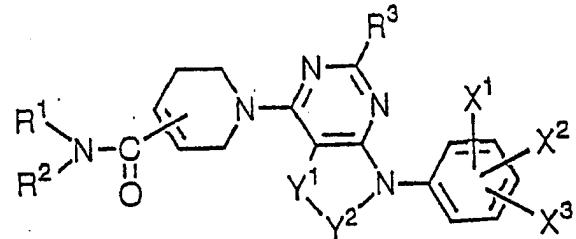
(54) 発明の名称 カルバモイルテトラヒドロピリジン誘導体



(57) Abstract

Carbamoyl tetrahydropyridine derivatives represented by general formula (1) and being efficacious against CRF-related diseases; medicinally acceptable salts of the same; and intermediates for the preparation thereof, wherein R¹ and R² are each independently hydrogen, C₁-C₅ alkyl, or the like; Y¹-Y² is (R⁴)C=C(R⁵), (R⁶)C=N, N=N, (R⁷)N-CO, or N=C(R⁸); X¹, X² and X³ are each independently hydrogen, halogeno, or the like; R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are each independently hydrogen or alkyl; R⁷ is hydrogen, C₁-C₅ alkyl, or the like; and R⁸ is hydrogen or carbamoyl.

式



[式中、R¹及びR²は同一又は異なって水素原子、C₁₋₅アルキル基等、Y¹-Y²は(R⁴)C=C(R⁵)、(R⁶)C=N、N=N、(R⁷)N-CO又はN=C(R⁸)、X¹、X²及びX³は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子等、R³、R⁴、R⁵及びR⁶は同一又は異なって水素原子又はアルキル基、R⁷は水素原子、C₁₋₅アルキル基等、R⁸は水素原子又はカルバモイル基を示す。]で表されるカルバモイルテトラヒドロピリジン誘導体又はその医薬上許容される塩、及び、その製造中間体を提供する。

上記誘導体はCRFが関与すると考えられる疾患に有効である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AG	アンティグア・バーブーダ	DZ	アルジェリア	LC	セントルシア	SD	スードーン
AL	アルバニア	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LS	レソト	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	SZ	スワジ蘭
BE	ベルギー	GE	グルジア	MA	モロッコ	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MD	モルドバ	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	GW	ギニア・ビサオ	ML	共和国	TT	トリニダッド・トバゴ
CA	カナダ	HR	クロアチア	MN	マリ	TZ	タンザニア
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MR	モンゴル	UA	ウクライナ
CG	コンゴー	ID	インドネシア	MW	モーリタニア	UG	ウガンダ
CH	イスス	IE	アイルランド	MX	モーリシャス	US	米国
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MZ	モザンビーク	UZ	ウズベキスタン
CM	カメルーン	IN	インド	NE	ニジェール	VN	ベトナム
CN	中国	IS	アイスランド	NL	オランダ	YU	ユーゴースラヴィア
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NO	ノルウェー	ZA	南アフリカ共和国
CU	キューバ	JP	日本			ZW	ジンバブエ

明細書

カルバモイルテトラヒドロピリジン誘導体

技術分野

本発明は、うつ症、不安症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患などCorticotropin Releasing Factor (CRF) が関与しているとされる疾患の治療剤に関する。

背景技術

CRFは41個のアミノ酸から成るホルモンであり (Science, 213, 1394-1397, 1981; J. Neurosci., 7, 88-100, 1987) 、ストレスに対する生体反応の中核的役割を果たしていることが示唆されている (Cell. Mol. Neurobiol., 14, 579-588, 1994; Endocrinol., 132, 723-728, 1994; Neuroendocrinol. 61, 445-452, 1995)。CRFは視床下部一下垂体-副腎系を介して末梢の免疫系、交感神経系に作用する経路と中枢神経系において神経伝達物質として機能する2つの経路がある (in Corticotropin Releasing Factor: Basic and Clinical Studies of a Neuropeptide, pp 29-52, 1990)。下垂体除去ラット及び正常ラットにCRFを脳室内投与すると両ラットで不安様症状 (Pharmacol. Rev., 43, 425-473, 1991; Brain Res. Rev., 15, 71-100, 1990) が惹起される。すなわち、CRFは視床下部一下垂体-副腎系に対する関与と中枢神経系において神経伝達物質として機能する経路が考えられる。

CRFが関与した疾患は、1991年にOwens及びNemeroffの総説 (Pharmacol. Rev., 43, 425-474, 1991) にまとめられている。すなわち、うつ症、不安症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、炎症、免疫関連疾患などにCRFが関与している。最近はてんかん、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷にもCRFが関与していることが報告されている (Brain Res. 545, 339-342, 1991; Ann. Neurol. 31, 48-498,

1992; Dev. Brain Res. 91, 245-251, 1996; Brain Res. 744, 166-170, 1997)ことより、C R F受容体拮抗薬はこれら疾患の治療剤として有用である。

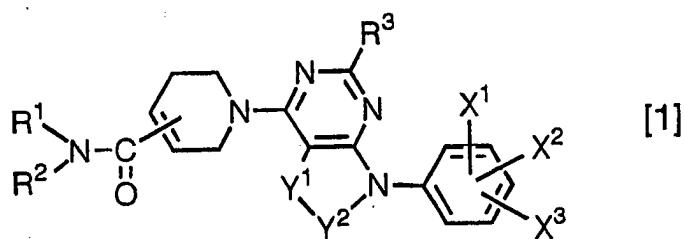
本発明の目的は、うつ症、不安症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、てんかん、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患など、C R Fが関与しているとされる疾患の治療剤又は予防剤に有効なC R F拮抗薬を提供することにある。

発明の開示

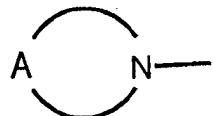
本発明者らはカルバモイルテトラヒドロピリジン誘導体について鋭意検討した結果、C R F受容体に高い親和性を示す新規カルバモイルテトラヒドロピリジン誘導体を見出し、更にこの新規カルバモイルテトラヒドロピリジン誘導体合成に必要な合成中間体であるピロロピリミジン誘導体、ピロール誘導体及びカルバモイル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンを見出し、本発明を完成した。

以下、本発明を説明する。

本発明は、下記式[1]

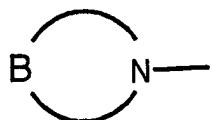


[式中、R¹及びR²は同一又は異なって水素原子、C₁₋₅アルキル基若しくはフェニル基を示すか、又はR¹及びR²は一緒になって隣接する窒素原子と共に式



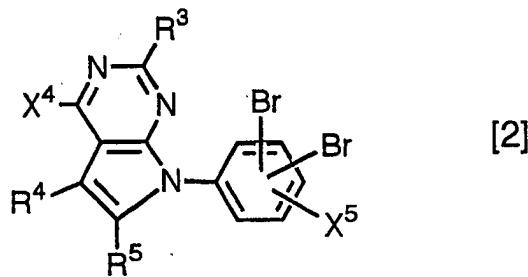
(式中、AはCH₂、NH、N-C₁₋₅アルキル、O又はSである。)で示される5～8員の飽和ヘテロ環基を示し、R³は水素原子又はC₁₋₅アルキル基を示し、Y¹～Y²は(R⁴)C=C(R⁵)、(R⁶)C=N、N=N、(R⁷)N-CO又はN=CO(R⁸)を示し、X¹、X²及びX³は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、

C_{1-5} アルキル基、 C_{1-5} アルコキシ基、 C_{1-5} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、アミノ基又は C_{1-5} アルキルアミノ基を示す。ここで、 R^4 と R^5 は同一又は異なって水素原子又は C_{1-5} アルキル基を示し、 R^6 は水素原子又は C_{1-5} アルキル基を示し、 R^7 は水素原子、 C_{1-5} アルキル基、 C_{1-5} アルコキシカルボニルメチル基、カルボキシリメチル基又は式 $CH_2CONR^{11}(R^{12})$ （式中、 R^{11} 及び R^{12} は同一又は異なって水素原子又は C_{1-5} アルキル基を示すか、又は R^{11} 及び R^{12} は一緒になって隣接する窒素原子と共に式



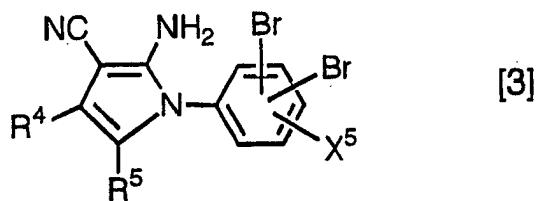
（式中、 B は CH_2 、 NH 、 $N-C_{1-5}$ アルキル、 O 又は S である。）で示される5～8員の飽和ヘテロ環基を示す。）で示される基を示し、 R^8 は水素原子又はカルバモイル基を示す。]で表されるカルバモイルテトラヒドロピリジン誘導体又はその医薬上許容される塩である。このうち、 R^1 及び R^2 が水素原子である化合物群が好ましく、更にこのうち、 R^3 がメチル基であり、 Y^1-Y^2 が $(R^4)C=C(R^5)$ であり、 R^4 及び R^5 が同一又は異なって水素又はメチル基である化合物群がより好ましい。

また、他の本発明は、下記式[2]



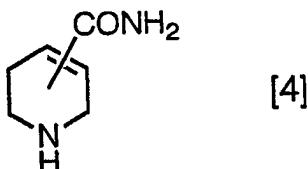
（式中、 R^3 は水素原子又は C_{1-5} アルキル基を示し、 R^4 と R^5 は同一又は異なつて水素原子又は C_{1-5} アルキル基を示し、 X^4 は水酸基、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示し、 X^5 はハロゲン原子、 C_{1-5} アルキル基、 C_{1-5} アルコキシ基、 C_{1-5} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基又はトリフルオロメトキシ基を示す。）で表されるピロロピリミジン誘導体である。

また、他の本発明は、下記式[3]



(式中、R⁴とR⁵は同一又は異なって水素原子又はC₁₋₅アルキル基を示し、X⁵はハロゲン原子、C₁₋₅アルキル基、C₁₋₅アルコキシ基、C₁₋₅アルキルチオ基、トリフルオロメチル基又はトリフルオロメトキシ基を示す。)で表されるピロール誘導体である。

また、他の本発明は、下記式[4]



で表される4-又は5-カルバモイルー1,2,3,6-テトラヒドロピリジン又はその医薬上許容される塩である。

本発明の式[1]における(R²)R¹NCO基の置換位置は4位又は5位である。

また、本発明において使用される用語は以下のとおり定義される。

C₁₋₅アルキル基とは直鎖状又は分岐鎖状の炭素原子数1～5個のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、シクロプロピルメチル基、ペンチル基、イソペニチル基などが挙げられる。

飽和ヘテロ環基は、後記の反応式中に示される式(10)の化合物が提供されればいずれの飽和ヘテロ環基であっても合成することが可能であるので特に制限はないが、環を形成する原子として窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を有していていてもよい5～8員の飽和ヘテロ環基を意味する。それらは、例えばピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、ピペラジノ基、4-メチルピペラジノ基などが挙げられる。

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である。

C₁₋₅アルコキシ基とは直鎖状又は分岐鎖状の炭素原子数1～5個のアルコキシ

基を意味し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基などが挙げられる。

C_{1-5} アルキルチオ基とは直鎖状又は分岐鎖状の炭素原子数1～5個のアルキルチオ基を意味し、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基などが挙げられる。

C_{1-5} アルキルアミノ基とは直鎖状又は分岐鎖状の炭素原子数1～5個のアルキル基の1個又は2個で置換されたアミノ基を意味し、例えばメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基、プロピルアミノ基、ジプロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基などが挙げられる。

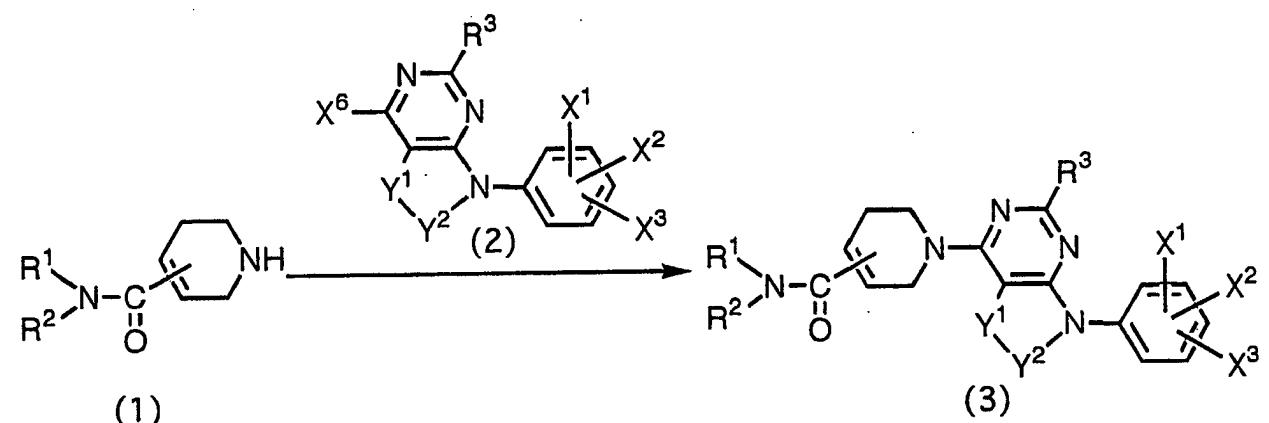
C_{1-5} アルコキカルボニルメチル基とは、直鎖状又は分岐鎖状の炭素原子数1～5個のアルコキシ基で置換されたカルボニルメチル基を意味し、例えばメトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、イソプロポキシカルボニルメチル基、ブトキシカルボニルメチル基、イソブトキシカルボニルメチル基、ペンチルオキシカルボニルメチル基、イソペンチルオキシカルボニルメチル基などが挙げられる。

式 $CH_2CONR^{11}(R^{12})$ で示される基とは、例えばカルバモイルメチル基、N-メチルカルバモイルメチル基、N,N-ジメチルカルバモイルメチル基、N-エチルカルバモイルメチル基、N,N-ジエチルカルバモイルメチル基、N-プロピルカルバモイルメチル基、N,N-ジプロピルカルバモイルメチル基、N-イソプロピルカルバモイルメチル基、ピロリジノカルボニルメチル基、ピペリジノカルボニルメチル基、モルホリノカルボニルメチル基、ピペラジノカルボニルメチル基などが挙げられる。

また、本発明における医薬上許容される塩とは、例えば硫酸、塩酸、磷酸などの鉱酸との塩、酢酸、シュウ酸、乳酸、酒石酸、フマール酸、マレイン酸、クエン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸などの有機酸との塩などである。

式[1]、[2]、[3]及び[4]の化合物は、以下によって製造することができる

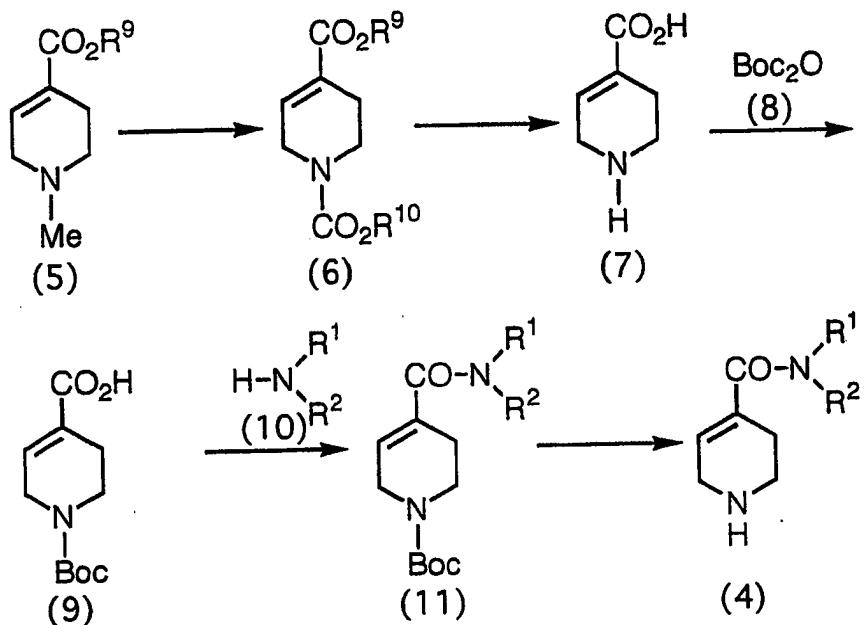
(以下の反応式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、Y¹–Y²、X¹、X²、X³、X⁴及びX⁵は前記と同意義であり、R⁹とR¹⁰は同一又は異なってC₁–₅アルキル基又はベンジル基を、R¹³はC₁–₅アルキル基を、Bocはtert-ブトキシカルボニル基を、X⁶は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、トルエンスルホニルオキシ基又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を示す。)



本発明化合物であるカルバモイルテトラヒドロピリジン誘導体(3)は、4-又
は5-カルバモイル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン誘導体(1)を化合物
(2)と塩基の存在下又は非存在下、不活性溶媒中反応させることによって得られ
る。

ここで塩基とは、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムメトキサイド、ナトリウムエトキサイド、カリウム *tert*-ブロトキサイド等のアルコラート類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド等の金属アミド類、メチルマグネシウムプロマイド等のグリニヤール試薬類である。不活性溶媒とは、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類、アセトニトリル、水又はこれら

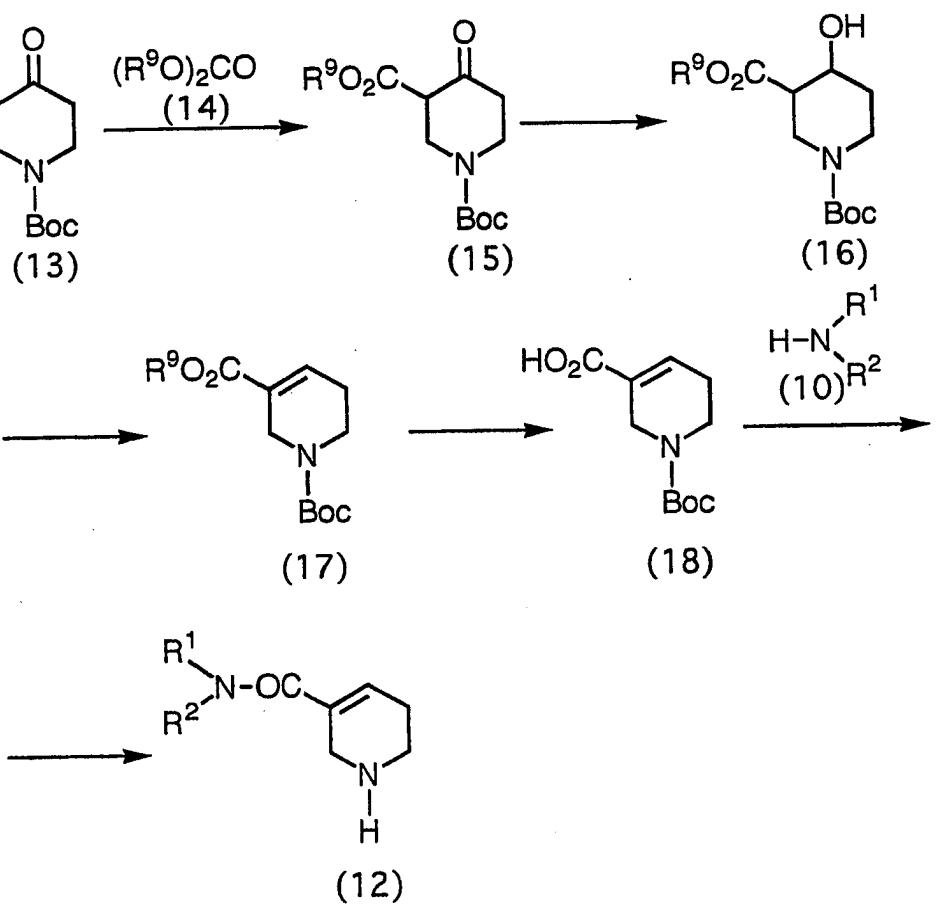
の溶媒から選択された混合溶媒等である。



4-カルバモイル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン誘導体(4)は、N-メチル-4-アルコキシカルボニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(5)のメチル基の変換とそれに続く加水分解によって合成される1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-カルボン酸(7)をN-保護、アミド化、脱N-Bocという一連の操作によって得ることができる。

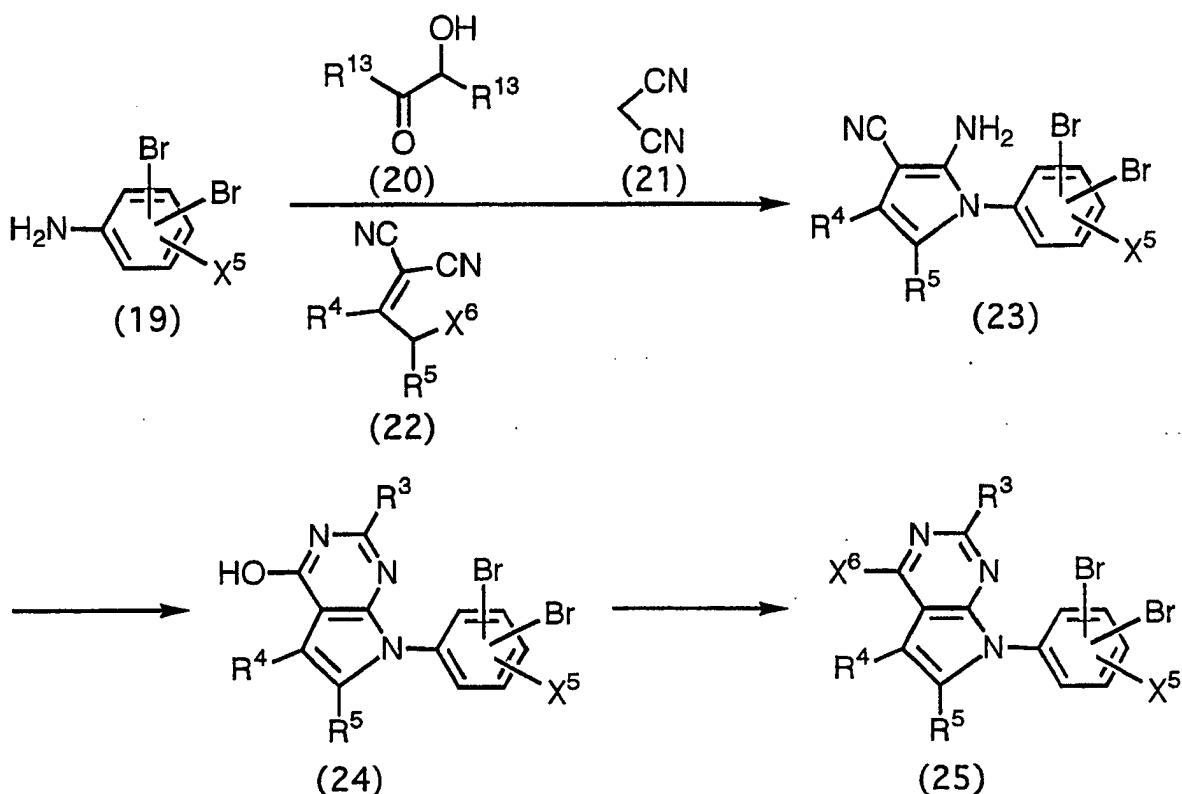
ここで、メチル基の変換とはN-メチル基をアルコキシカルボニル基で置換することを示し、例えばクロロロイミド酸エチル、クロロロイミド酸ベンジルなどのハロロイミド酸エステル類とジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基または炭酸カリウムなどの無機塩基の存在下又は非存在下、例えばベンゼン、トルエン、クロロホルム等の不活性溶媒中反応することを示す。加水分解とは化合物(6)のN-置換基の除去とエステル基の加水分解を示し、例えば臭化水素酸などの酸性条件下又は水酸化カリウムなどの塩基性条件下反応することを示す。N-保護とは化合物(7)のNH基をtert-ブトキシカルボニル基(Boc)で保護することを示し、例えば(Boc)₂O等を用いる通常の方法でN-Boc化を行うことができる。アミド化とは、例えば酸クロリド又は酸プロミド等の酸ハライド経由のアミド化、クロロロイミド酸エチル、クロロロイミド酸イソブチル等のハロロイミド酸エ斯特ル類を用いた混合酸無水

物経由のアミド化、又は1-(3,3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、1,3-ジシクロヘキシリカルボジイミド、ジフェニルホスホリルアジド、シアノリン酸ジエチル又はカルボニルジイミダゾール等の縮合剤を用いた一般的なアミド化を示す。脱N-Bocとは一般的なBoc基を除去する反応を示し、例えば酢酸エチル、ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、水等の不活性溶媒中で、例えばトリフルオロ酢酸、塩化水素又は蟻酸等を反応させることを示す。エステルの加水分解、N-保護及び脱N-BocについてはPROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, THEODORA W. GREENE and PETER G. M. WU TS著に記載の方法を用いることができる。



5-カルバモイル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン誘導体(12)は、N-Boc-4-ピペリドン(13)の炭酸ジアルキルとの縮合反応、還元、水酸基の脱離、続いて加水分解によって誘導されるN-Boc-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-5-カルボン酸(18)より、前記N-Boc-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-カルボン酸(9)から4-カルバモイル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン誘導体(4)への合成法と同様にして得ることができる。

ここで、炭酸ジアルキルとの縮合とは、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム等の無機塩基、ナトリウムメトキサイド、ナトリウムエトキサイド、カリウム *tert*-ブトキサイド等のアルコラート類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド等の金属アミド類等の塩基の存在下、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類等の不活性溶媒中で、例えば炭酸ジメチル、炭酸ジエチル等の炭酸ジアルキル類と反応することを示す。還元とは、一般的なケトンのアルコールへの還元を示し、例えば水素化ホウ素ナトリウム等の無機還元剤による還元、或いはパラジウム/カーボン、酸化白金等を用いた水素添加による還元等を示す。水酸基の脱離とは化合物(16)の水酸基を脱離基に変換して反応することを示し、例えば塩化チオニル、トリフェニルホスフィン-四臭化炭素等によるハロゲン化、例えばアセチルクロリド等によるアシリ化或いは例えばメタンスルホニルクロリド、ベンゼンスルホニルクロリド、トルエンスルホニルクロリド又はトリフルオロメタンスルホン酸無水物等によるスルホニル化の後、例えば1,8-ジアザビシクロ[5.4.0] -7-ウンデセン又はピリジン等の塩基処理により脱離反応することを示す。加水分解とは、通常のエステルの加水分解を示し、例えば水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム等の塩基を用い、例えばアルコール、水等の不活性溶媒中で反応することを示す。 エステルの加水分解についてはPROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, THEODORA W. GREENE and PETER G. M. WU TS著に記載の方法を用いることができる。



本発明化合物であるピロール誘導体(23)は、アニリン誘導体(19)と化合物(20)を、例えばp-トルエンスルホン酸、塩化水素又は塩化亜鉛等の有機酸、無機酸又はルイス酸の存在下、例えばトルエンなどの炭化水素系の溶媒中共沸脱水条件下反応し、この反応混合物にマロノニトリル(21)を加え、共沸脱水条件下、或いは150～250℃に加熱し溶媒を留去しながら反応することによって得ることができる。又、ピロール誘導体(23)は、アニリン誘導体(19)とエチリデンマロノニトリル誘導体(22)を、不活性溶媒中又は無溶媒で塩基の存在下又は非存在下、室温から250℃の温度範囲で反応することによっても得ることができる。ここで不活性溶媒とは、例えばエタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール類、トルエン、ベンゼン等の炭化水素類、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類等を示し、塩基とは、例えば水素化ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基、ピリジン、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン等の有機塩基である。

また、ピロール誘導体(23)を、例えば無水酢酸などの酸無水物等を、例えば酢酸等の不活性溶媒中、冰冷下～150℃の温度で反応後、例えば磷酸等の無機

酸で氷冷下～150℃の温度にて処理することによって、本発明化合物であるピロロピリミジン誘導体(24)を得ることができる。

さらに、ピロロピリミジン誘導体(24)を、例えばオキシ塩化リンなどのハロゲン化剤と、室温から150℃の温度にて反応することにより、本発明化合物である誘導体(25)に導くことができる。

本発明の化合物は、CRFが関与しているとされる疾患の治療剤又は予防剤として有用である。この目的のためには、本発明の化合物を常用の增量剤、結合剤、崩壊剤、pH調節剤、溶解剤などを添加し、常用の製剤技術によって錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、粉剤、液剤、乳剤、懸濁剤、注射剤などに調製することができる。

本発明の化合物は、成人の患者に対して0.1～500mg/日を1日1回又は数回に分けて経口又は非経口で投与することができる。この投与量は疾患の種類、患者の年齢、体重、症状により適宜増減することができる。

発明を実施するための最良の形態

以下に実施例及び試験例を示し、本発明を具体的に説明する。

実施例1

4-(4-カルバモイル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル)-2,5-ジメチル-7-(4-イソプロピル-2-メチルチオフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジンの合成

1) エチル 1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-カルボキシラート108.9gとジイソプロピルエチルアミン41.6gをベンゼン640mLに溶解し、クロロ蟻酸エチル279.1gを70分かけて滴下した。30分間加熱還流後、反応溶液を室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注いだ。この反応混合物を酢酸エチルにて抽出し、抽出液を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=7:1)にて精製し、油状のエチル 1-エトキシカルボニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-カルボキシラート104.4gを得た。

2) エチル 1-エトキシカルボニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-カルボキシラート 104.4 g に 47% 臭化水素酸 1500 g を加え、100 時間加熱還流した。反応溶液を減圧下濃縮し、粗の 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-カルボン酸 臭化水素酸塩を得た。得られた粗の 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-カルボン酸 臭化水素酸塩をジオキサン 0.481 と 2 M の水酸化ナトリウム水溶液 0.481 の混合溶液に溶解し、二炭酸 tert-ブチル 105.2 g を加え、室温で一晩攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮後、1 M の硫酸水素カリウム水溶液 1.41 を注ぎ、析出した 1-tert-ブトキシカルボニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-カルボン酸の結晶 100.5 g を濾取した。

3) 1-tert-ブトキシカルボニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-カルボン酸 20.0 g をクロロホルム 400 ml とジメチルホルムアミド 100 ml の混合溶液に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 14.2 g と 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 17.7 g を加え室温にて 40 分間攪拌した。反応溶液を氷冷し、28% アンモニア水溶液 5.6 ml を加え、6 時間攪拌した。反応溶液を室温まで昇温後、減圧下濃縮し、5% 硫酸水素カリウム水溶液を注いだ。反応混合物を酢酸エチルにて抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=1:2）にて精製し、1-tert-ブトキシカルボニル-4-カルバモイル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン 5.1 g の結晶を得た。

4) 1-tert-ブトキシカルボニル-4-カルバモイル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン 3.7 g をクロロホルム 20 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 13 ml を加え室温にて 1 時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、粗の 4-カルバモイル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン トリフルオロ酢酸塩 4.1 g の結晶を得た。

粗の 4-カルバモイル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン トリフルオロ酢酸塩を酢酸エチルに溶解し、塩化水素を吹き込んだ後減圧下濃縮し、4-カルバモイル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン 塩酸塩の結晶を得た。

m. p. 243 - 245°C

4-カルバモイル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン 塩酸塩を飽和炭酸水素に溶解し、クロロホルムにて抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮しフリードリームの4-カルバモイル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンの結晶を得た。

m. p. 104 - 106°C

5) 4-カルバモイル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン トリフルオロ酢酸塩0.25gと4-クロロ-2, 5-ジメチル-7-(イソプロピル-2-メチルチオフェニル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン0.35gをエタノール4mLに溶解し、ジイソプロピルエチルアミン0.39gを加え、7.5時間加熱還流後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注いだ。反応混合物を酢酸エチルにて抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム-メタノール=60:1）にて精製し、酢酸エチル-ジエチルエーテル混合溶媒中結晶化させ、4-(4-カルバモイル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル)-2, 5-ジメチル-7-(4-イソプロピル-2-メチルチオフェニル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン0.17gを得た。

本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表1に記した。

実施例2

4-(5-カルバモイル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル)-7-(4-イソプロピル-2-メチルチオフェニル)-2, 5, 6-トリメチル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジンの合成

1) 油性の水素化ナトリウム6.2gをヘキサンで2回洗浄後、テトラヒドロフラン30mLに懸濁し、少量の油性の水素化カリウムと炭酸ジエチル14.8gを加え、加熱還流しながら1-tert-ブトキシカルボニル-4-ビペリドン10.0gのテトラヒドロフラン溶液を10分間で滴下した。さらに5.5時間加熱還流後、反応溶液を氷冷し、0.8Mの硫酸水素カリウム水溶液200mLを注いだ。反応

混合物を酢酸エチルにて抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=15:1~4:1）にて精製し1-tert-ブトキシカルボニル-3-エトキシカルボニル-4-ピペリドン11.9gの結晶を得た。

2) 1-tert-ブトキシカルボニル-3-エトキシカルボニル-4-ピペリドン6.1gをエタノール60mlに溶解し、酸化白金100mgを加え、水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。セライドで酸化白金を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、粗の1-tert-ブトキシカルボニル-3-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジンを得た。ここで得た粗の1-tert-ブトキシカルボニル-3-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジンをクロロホルム100mlに溶解し、トリエチルアミン11.4gと4-ジメチルアミノピリジン0.55gを加えた後、氷冷下メタンスルホニルクロリド6.2gを滴下し、室温で5.5時間攪拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、粗の1-tert-ブトキシカルボニル-3-エトキシカルボニルピペリジン-4-イルメタンスルホナートを得た。ここで得た粗の1-tert-ブトキシカルボニル-3-エトキシカルボニルピペリジン-4-イルメタンスルホナートをベンゼン50mlに溶解し、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン3.4gを加え、30分間加熱還流した。室温まで冷却後、反応溶液を5%硫酸水素カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=10:1~6:1）にて精製し、油状の1-tert-ブトキシカルボニル-5-エトキシカルボニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン5.3gを得た。

3) N-Boc-5-エトキシカルボニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン2.5gをエタノール5mlに溶解し、1Mの水酸化ナトリウム水溶液10mlを加え室温で4時間攪拌後、反応溶液に5%硫酸水素カリウム水溶液を加え溶液を酸性にした。反応混合物を酢酸エチルにて抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、

無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、粗の 1-tert-ブトキシカルボニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-5-カルボン酸の結晶を得た。ここで得た 1-tert-ブトキシカルボニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-5-カルボン酸をクロロホルム 1.5 ml とジメチルホルムアミド 2 ml の混合溶液に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 1.6 g と 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 2.0 g を加え室温にて 30 分間攪拌後、反応溶液を氷冷し、28%アンモニア水溶液 0.64 ml を加え 1 時間攪拌した。反応溶液を室温まで昇温後、減圧下濃縮し、5%硫酸水素カリウム水溶液を注いだ。反応混合物を酢酸エチルにて抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=1:2）にて精製し、1-tert-ブトキシカルボニル-5-カルバモイル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン 1.4 g の結晶を得た。

4) 1-tert-ブトキシカルボニル-5-カルバモイル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン 1.1 g をクロロホルム 4.0 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 4.0 ml を加え室温にて 30 分間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、粗の 5-カルバモイル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン トリフルオロ酢酸塩 1.4 g のアモルファスを得た。

粗の 5-カルバモイル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン トリフルオロ酢酸塩を酢酸エチルに溶解し、塩化水素を吹き込んだ後減圧下濃縮し、5-カルバモイル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン 塩酸塩の結晶を得た。

m. p. 270-272°C

5-カルバモイル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン 塩酸塩を飽和炭酸水素に溶解し、クロロホルムにて抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮しフリーアクセスの 5-カルバモイル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンの結晶を得た。

m. p. 122-124°C

5) 5-カルバモイル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン トリフルオロ酢酸塩0.27gと4-クロロ-7-(4-イソプロピル-2-メチルチオフェニル)-2, 5, 6-トリメチル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン0.36gをエタノール4mlに溶解し、ジイソプロピルエチルアミン0.39gを加え8.5時間加熱還流した後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注いだ。反応混合物を酢酸エチルにて抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム-メタノール=60:1）にて精製し、酢酸エチル-ジエチルエーテル混合溶媒中結晶化させ、4-(5-カルバモイル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル)-7-(4-イソプロピル-2-メチルチオフェニル)-2, 5, 6-トリメチル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン0.12gを得た。

本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表1に記した。

実施例3

2-[6-(4-カルバモイル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル)-2-メチル-8-オキソ-9-(4-イソプロピル-2-メチルチオフェニル)-8, 9-ジヒドロプリン-7-イル]-アセタミドの合成

1) 6-クロロ-9-(4-イソプロピル-2-メチルチオフェニル)-2-メチル-8, 9-ジヒドロプリン-8-オン0.70gをジメチルホルムアミド5mlに溶解し、氷冷下油性の水素化ナトリウム80mgを加え40分間攪拌後、ブロモ酢酸エチルエステル0.39gを加え、室温に昇温後さらに20分間攪拌し、水を注いだ。反応混合物を酢酸エチルにて抽出後、抽出液を飽和食塩水にて洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=4:1）にて精製し、油状のエチル 2-[6-クロロ-2-メチル-8-オキソ-9-(4-イソプロピル-2-メチルチオフェニル)-8, 9-ジヒドロプリン-7-イル]アセタート0.85gを得た。

2) エチル 2-[6-クロロ-2-メチル-8-オキソ-9-(4-イソプロ

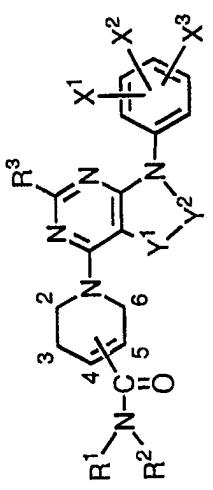
ピル-2-メチルチオフェニル)-8,9-ジヒドロプリン-7-イル]アセタート0.83gをメタノール3m1と水1m1の混合溶液に溶解後、水酸化ナトリウム80mgを加え、室温で30分間攪拌した。反応溶液を水を注ぎ、反応混合物をクロロホルムにて抽出後、抽出液を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後濾液を減圧下濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム-メタノール=8:1）にて精製し、油状の2-[6-クロロ-2-メチル-8-オキソ-9-(4-イソプロピル-2-メチルチオフェニル)-8,9-ジヒドロプリン-7-イル]酢酸0.47gを得た。

3) 2-[6-クロロ-2-メチル-8-オキソ-9-(4-イソプロピル-2-メチルチオフェニル)-8,9-ジヒドロプリン-7-イル]酢酸0.47gをテトラヒドロフラン4m1に溶解し、-15℃に冷却後、N-メチルモルホリン0.14gとクロロ蟻酸イソブチル0.19gを加え5分間攪拌後、28%アンモニア水溶液0.085m1を加え室温まで昇温後一晩攪拌し、水を注いだ。反応混合物を酢酸エチルにて抽出後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム-メタノール=50:1）にて精製し、油状の2-[6-クロロ-2-メチル-8-オキソ-9-(4-イソプロピル-2-メチルチオフェニル)-8,9-ジヒドロプリン-7-イル]アセタミド0.41gを得た。

4) 5-カルバモイル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン 塩酸塩0.16gと2-[6-クロロ-2-メチル-8-オキソ-9-(4-イソプロピル-2-メチルチオフェニル)-8,9-ジヒドロプリン-7-イル]アセタミド0.40gとジイソプロピルエチルアミン0.38gをエタノール4m1に溶解し、水を数滴加えた後、17時間加熱還流した。反応溶液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム-メタノール=7:1）にて精製後、酢酸エチルにて結晶化させ、2-[6-(4-カルバモイル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル)-2-メチル-8-オキソ-9-(4-イソプロピル-2-メチルチオフェニル)-8,9-ジヒドロプリン-7-イル]-アセタミド0.22gを得た。

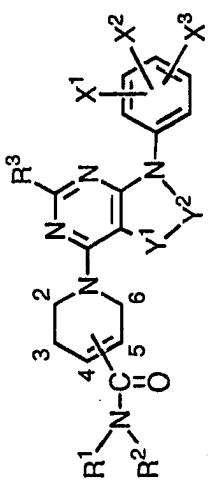
本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表1に記した。

表1*1



Com.	Exp.	R' R'' NCO	Y ¹ - Y ²	R ³	X ¹	X ²	X ³	m. p. (°C) (结晶化溶媒)
No.	No.							
0 1	1	4-H ₂ NCO	(Me) C=C(Me)	Me	2-SMe	4-i-Pr	H	211-213 (AcOEt-Et ₂ O)
0 2	1	4-H ₂ NCO	(Me) C=C(Me)	Me	2-Br	4-i-Pr	H	224-226 (Hexane-AcOEt)
0 3	1	4-H ₂ NCO	(Me) C=C(Me)	Me	2-Me	4-Me	6-Me	212-213 (Hexane-AcOEt)
0 4	2	5-H ₂ NCO	(Me) C=C(Me)	Me	2-SMe	4-i-Pr	H	147-149 (Et ₂ O)
0 5	2	5-H ₂ NCO	(Me) C=C(Me)	Me	2-Br	4-i-Pr	H	130-132 (Et ₂ O)
0 6*2	2	5-H ₂ NCO	(Me) C=C(Me)	Me	2-Me	4-Me	6-Me	189-192 (AcOEt)
0 7	1	4-H ₂ NCO	(Me) C=C(H)	Me	2-SMe	4-i-Pr	H	194-195 (AcOEt-Et ₂ O)
0 8	1	4-H ₂ NCO	(Me) C=C(H)	Me	2-Br	4-i-Pr	H	145-147 (Hexane-AcOEt)
0 9	1	4-H ₂ NCO	(Me) C=C(H)	Me	2-Me	4-Me	6-Me	208-209 (Hexane-AcOEt)
1 0	2	5-H ₂ NCO	(Me) C=C(H)	Me	2-SMe	4-i-Pr	H	212-214 (Et ₂ O)
1 1	2	5-H ₂ NCO	(Me) C=C(H)	Me	2-Br	4-i-Pr	H	190-192 (Hexane-AcOEt)
1 2	2	5-H ₂ NCO	(Me) C=C(H)	Me	2-Me	4-Me	6-Me	183-184 (Hexane-AcOEt)
1 3	1	4-H ₂ NCO	(Et) C=C(Et)	Me	2-Me	4-Me	6-Me	157-159 (Hexane-AcOEt)
1 4	2	5-H ₂ NCO	(Et) C=C(Et)	Me	2-Me	4-Me	6-Me	180-181 (Hexane-AcOEt)
1 5	1	4-H ₂ NCO	(Et) C=N	Me	2-C1	4-C1	6-C1	231-232 (Hexane-AcOEt)
1 6	2	5-H ₂ NCO	(Et) C=N	Me	2-C1	4-C1	6-C1	189-190 (Hexane-AcOEt)
1 7	1	4-H ₂ NCO	(H) N-C(O)	Me	2-SMe	4-i-Pr	H	202-204 (Et ₂ O)
1 8	1	4-H ₂ NCO	(H) N-C(O)	Me	2-Br	4-i-Pr	H	283-285 (Et ₂ O)

表1 *1 (続き)



No.	Exp.	R ¹ R ² NCO	Y ¹ -Y ²	R ³	X ¹	X ²	X ³	m. p. (°C) (結晶化溶媒)
1	9	1	4-H ₂ NCO	(H)N-C(O)	Me	2-Me	4-Me	300-302 (Et ₂ O)
2	0	2	5-H ₂ NCO	(H)N-C(O)	Me	2-SMe	4-i-Pr	253-255 (Et ₂ O)
2	1	2	5-H ₂ NCO	(H)N-C(O)	Me	2-Br	4-i-Pr	205-207 (Et ₂ O)
2	2	2	5-H ₂ NCO	(H)N-C(O)	Me	2-Me	4-Me	257-259 (Et ₂ O)
2	3	3	4-H ₂ NCO	(Me)N-C(O)	Me	2-SMe	4-i-Pr	146-148 (Hexane-AcOEt)
2	4	3	4-H ₂ NCO	(Me)N-C(O)	Me	2-Br	4-i-Pr	211-213 (Hexane-AcOEt)
2	5	3	4-H ₂ NCO	(Me)N-C(O)	Me	2-Me	4-Me	224-226 (Hexane-AcOEt)
2	6	3	5-H ₂ NCO	(Me)N-C(O)	Me	2-SMe	4-i-Pr	179-181 (Et ₂ O)
2	7	3	5-H ₂ NCO	(Me)N-C(O)	Me	2-Br	4-i-Pr	210-211 (Et ₂ O)
2	8	3	5-H ₂ NCO	(Me)N-C(O)	Me	2-Me	4-Me	220-221 (Et ₂ O)
2	9	3	4-H ₂ NCO	(Et)N-C(O)	Me	2-SMe	4-i-Pr	209-211 (Hexane-AcOEt)
3	0	3	4-H ₂ NCO	(Et)N-C(O)	Me	2-Br	4-i-Pr	173-175 (Hexane-AcOEt)
3	1	3	4-H ₂ NCO	(Et)N-C(O)	Me	2-Me	4-Me	244-246 (Hexane-AcOEt)
3	2	3	5-H ₂ NCO	(Et)N-C(O)	Me	2-SMe	4-i-Pr	124-126 (Et ₂ O)
3	3	3	5-H ₂ NCO	(Et)N-C(O)	Me	2-Br	4-i-Pr	186-187 (Et ₂ O)
3	4	3	5-H ₂ NCO	(Et)N-C(O)	Me	2-Me	4-Me	207-209 (Et ₂ O)
3	5	3	4-H ₂ NCO	(H ₂ NOOCCH ₂)N-C(O)	Me	2-SMe	4-i-Pr	249-251 (AcOEt)
3	6	1	4-H ₂ NCO	N=C(H)	Me	2-SMe	4-i-Pr	145-147 (Et ₂ O)

表1^{*1} (続き)

Com. No.	Exp. No.	R ¹ R ² NCO	Y ¹ -Y ²	R ³	X ¹	X ²	X ³	m. p. (結晶化溶媒)
37	1	4-H ₂ NCO	N=C(CONH ₂)	Me	2-SMe	4-i-Pr	H	232-234 (Hexane-AcOEt)
38	1	4-H ₂ NCO	N=N	Me	2-SMe	4-i-Pr	H	198-199 (AcOEt-Et ₂ O)
39	1	4-H ₂ NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-Br	6-C1	152-154 (Et ₂ O)
40	1	4-H ₂ NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-C1	4-Br	6-Me	158-160 (Et ₂ O)
41	1	4-H ₂ NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-Br	6-Me	157-159 (Et ₂ O)
42	1	4-H ₂ NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Me	4-Br	6-Me	166-168 (Et ₂ O)
43	1	4-H ₂ NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-C1	4-C1	6-C1	226-228 (Et ₂ O)
44	1	4-H ₂ NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-Br	6-Br	153-155 (Et ₂ O)
45	1	4-H ₂ NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-C1	4-OMe	6-OMe	143-145 (Et ₂ O)
46	1	4-H ₂ NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-C1	4-Br	6-C1	146-148 (Hexane-AcOEt)
47	1	4-H ₂ NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-Br	6-H	245-247 (Hexane-AcOEt)
48	1	4-H ₂ NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-C1	4-Br	6-H	227-229 (Et ₂ O)
49	1	4-H ₂ NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-C1	6-H	224-226 (Et ₂ O)
50	1	4-H ₂ NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-i-Pr	6-Br	156-158 (Hexane-AcOEt)
51	1	4-H ₂ NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-Br	6-SMe	161-163 (Hexane-AcOEt)
52	1	4-H ₂ NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-Br	6-F	145-147 (Hexane-AcOEt)
53	1	4-H ₂ NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-CF ₃	6-Br	229-231 (Hexane-AcOEt)
54	1	4-MeHNCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-CF ₃	6-Br	アモルファス ^{*3}

表1^{*1} (続き)

Com. No.	Exp. No.	R ¹ R ² NCO	Y ¹ -Y ²	R ³	X ¹	X ²	X ³	m. p. (°C) (結晶化溶媒)	
								X ¹	X ²
5 5	1	4-PrHNCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-CF ₃	6-Br	アモルファス ^{*4}	
5 6	1	4-PhHNCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-CF ₃	6-Br	アモルファス ^{*5}	
5 7	1	4-Me ₂ NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-CF ₃	6-Br	アモルファス ^{*6}	
5 8	1	4-pyrrolidinoCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-CF ₃	6-Br	アモルファス ^{*7}	
5 9	1	4-morpholininoCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-CF ₃	6-Br	アモルファス ^{*8}	
6 0	1	4-H ₂ NNCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Me	4-OMe	6-Me	217-219 (IPE)	
6 1	1	4-H ₂ NNCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-CI	4-CI	6-Me	141-143 (IPE)	
6 2	1	4-H ₂ NNCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-CI	4-CF ₃	6-CI	150-152 (IPE)	
6 3	1	4-H ₂ NNCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-Br	6-OMe	176-178 (Et ₂ O)	
6 4	2	5-H ₂ NNCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-Br	6-CI	150-152 (Et ₂ O)	
6 5	2	5-H ₂ NNCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-CI	4-Br	6-Me	143-145 (Et ₂ O)	
6 6	2	5-H ₂ NNCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-Br	6-Me	144-146 (Et ₂ O)	
6 7	2	5-H ₂ NNCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Me	4-Br	6-Me	138-140 (Et ₂ O)	
6 8	2	5-H ₂ NNCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-CI	4-CI	6-CI	148-150 (Et ₂ O)	
6 9	2	5-H ₂ NNCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-Br	6-Br	150-152 (Et ₂ O)	
7 0	2	5-H ₂ NNCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-CI	4-OMe	6-OMe	145-147 (Et ₂ O)	
7 1	2	5-H ₂ NNCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-CI	4-Br	6-CI	148-150 (Hexane-AcOEt)	
7 2	2	5-H ₂ NNCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-Br	6-H	194-196 (Hexane-AcOEt)	

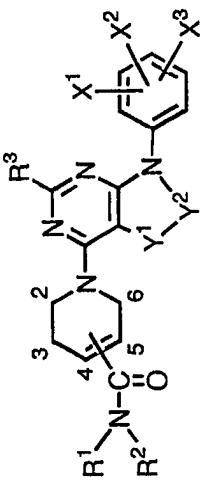


表1^{*1} (続き)

Com. No.	Exp. No.	R ¹ R ² NCO	Y ¹ -Y ²	R ³	X ¹	X ²	X ³	m. p. (°C) (結晶化溶媒)
7 3	2	5-H ₂ NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-CI	4-Br	6-H	165-167 (Et ₂ O)
7 4	2	5-H ₂ NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-CI	6-H	187-189 (Et ₂ O)
7 5	2	5-H ₂ NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-iPr	6-Br	264-266 (Hexane-AcOEt)
7 6	2	5-H ₂ NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-Br	6-SMe	214-216 (Hexane-AcOEt)
7 7	2	5-H ₂ NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-Br	6-F	142-144 (Hexane-AcOEt)
7 8	2	5-H ₂ NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-CF ₃	6-Br	215-217 (Hexane-AcOEt)
7 9	2	5-MeHNCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-CF ₃	6-Br	アモルファス ^{*9}
8 0	2	5-P _r HNCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-CF ₃	6-Br	アモルファス ^{*10}
8 1	2	5-PhHNCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-CF ₃	6-Br	アモルファス ^{*11}
8 2	2	5-Me ₂ NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-CF ₃	6-Br	アモルファス ^{*12}
8 3	2	5-pyrrolidinoCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-CF ₃	6-Br	アモルファス ^{*13}
8 4	2	5-morpholinoCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-CF ₃	6-Br	アモルファス ^{*14}
8 5	2	5-H ₂ NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Me	4-OMe	6-Me	アモルファス ^{*15}
8 6	2	5-H ₂ NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-CI	4-CI	6-Me	アモルファス ^{*16}
8 7	2	5-H ₂ NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-CI	4-CF ₃	6-CI	216-218 (Et ₂ O)
8 8	2	5-H ₂ NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-Br	6-OMe	230-232 (Et ₂ O)
8 9	1	4-H ₂ NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-Br	4-Br	6-CI	218-220 (AcOEt)
9 0	1	4-H ₂ NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-CI	4-Br	6-Me	204-206 (AcOEt)

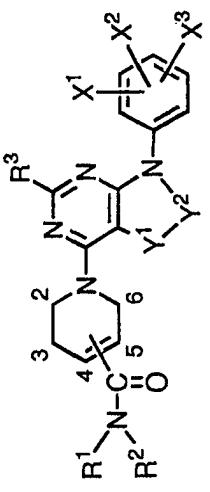


表1^{*1} (続き)

Com. No.	Exp. No.	R ¹ R ² NCO	Y ¹ -Y ²	R ³	X ¹	X ²	X ³	m. p. (°C) (結晶化溶媒)
9 1	1	4-H ₂ NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-B r	4-B r	6-B r	248-250 (AcOEt)
9 2	1	4-H ₂ NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-B r	4-CF ₃	6-B r	235-237 (Et ₂ O)
9 3	2	5-H ₂ NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-B r	4-B r	6-C 1	282-284 (AcOEt)
9 4	2	5-H ₂ NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-C 1	4-B r	6-M e	255-257 (AcOEt/MeOH)
9 5	2	5-H ₂ NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-B r	4-B r	6-B r	287-289 (AcOEt)
9 6	2	5-H ₂ NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-B r	4-CF ₃	6-B r	253-255 (AcOEt)
9 7	1	4-H ₂ NCO	(Me)C=C(M e)	Me	2-B r	4-CF ₃	6-H	242-243 (AcOEt)
9 8	1	4-H ₂ NCO	(Me)C=C(M e)	Me	2-B r	4-NMe ₂	6-H	299-301 (AcOEt)
9 9	1	4-H ₂ NCO	(Me)C=C(M e)	Me	2-C 1	4-CF ₃	6-H	232-234 (AcOEt)
1 0 0	2	5-H ₂ NCO	(Me)C=C(M e)	Me	2-B r	4-CF ₃	6-H	239-240 (AcOEt)
1 0 1	2	5-H ₂ NCO	(Me)C=C(M e)	Me	2-B r	4-NMe ₂	6-H	242-244 (AcOEt)
1 0 2	2	5-H ₂ NCO	(Me)C=C(M e)	Me	2-C 1	4-CF ₃	6-H	233-235 (AcOEt)
1 0 3	1	4-H ₂ NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-M e	4-B r	6-M e	221-223 (AcOEt)
1 0 4	1	4-H ₂ NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-SMe	4-B r	6-B r	251-253 (Et ₂ O)
1 0 5	1	4-H ₂ NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-B r	4-CF ₃	6-H	230-231 (Et ₂ O)
1 0 6	1	4-H ₂ NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-B r	4-B r	6-M e	220-222 (AcOEt)
1 0 7	1	4-H ₂ NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-OMe	4-B r	6-B r	257-259 (Et ₂ O)
1 0 8	1	4-H ₂ NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-M e	4-C 1	6-C 1	180-182 (Et ₂ O)

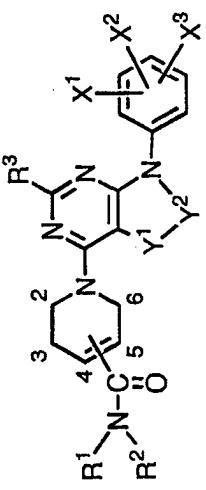
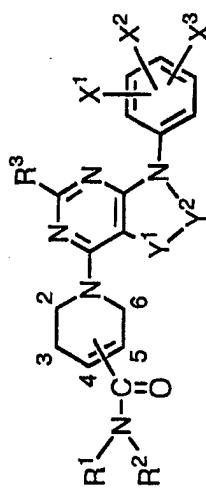


表1*1(続き)

Com. No.	Exp. No.	R ¹ R ² NCO	Y ¹ -Y ²	R ³	X ¹	X ²	X ³	m. p. (°C) (結晶化溶媒)
1 0 9 1		4-H ₂ NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-C 1	4-B r	6-C 1	2 2 9-2 3 0 (Et ₂ O)
1 1 0 1		4-H ₂ NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-B r	4-B r	6-H	2 3 9-2 4 1 (Et ₂ O)
1 1 1 1		4-H ₂ NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-C 1	4-C F ₃	6-H	2 4 0-2 4 2 (Et ₂ O)
1 1 2 1		4-H ₂ NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-C 1	4-B r	6-H	2 3 7-2 3 9 (Et ₂ O)
1 1 3 1		4-H ₂ NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-B r	4-C 1	6-H	2 5 0-2 5 2 (Et ₂ O)
1 1 4 1		4-H ₂ NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-B r	4-NMe ₂	6-H	2 5 5-2 5 7 (Et ₂ O)
1 1 5 2		5-H ₂ NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-M e	4-B r	6-M e	2 3 2-2 3 4 (AcOEt ₁)
1 1 6 2		5-H ₂ NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-SMe	4-B r	6-B r	1 6 8-1 7 0 (AcOEt ₁)
1 1 7 2		5-H ₂ NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-B r	4-C F ₃	6-H	1 8 3-1 8 5 (Et ₂ O)
1 1 8 2		5-H ₂ NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-B r	4-B r	6-M e	2 6 0-2 6 2 (AcOEt ₁)
1 1 9 2		5-H ₂ NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-OMe	4-B r	6-B r	2 3 3-2 3 5 (Et ₂ O)
1 2 0 2		5-H ₂ NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-M e	4-C 1	6-C 1	2 4 1-2 4 3 (Et ₂ O)
1 2 1 2		5-H ₂ NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-C 1	4-B r	6-C 1	2 8 4-2 8 5 (Et ₂ O)
1 2 2 2		5-H ₂ NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-B r	4-B r	6-H	2 2 7-2 2 8 (Et ₂ O)
1 2 3 2		5-H ₂ NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-C 1	4-C F ₃	6-H	2 0 0-2 0 2 (Et ₂ O)
1 2 4 2		5-H ₂ NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-C 1	4-B r	6-H	1 9 3-1 9 5 (Et ₂ O)
1 2 5 2		5-H ₂ NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-B r	4-C 1	6-H	2 2 3-2 2 5 (Et ₂ O)
1 2 6 2		5-H ₂ NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-B r	4-NMe ₂	6-H	1 9 7-1 9 9 (Et ₂ O)

表1^{•1} (続き)

Com. No.	Exp. No.	R ¹ R ² NCO	Y ¹ -Y ²	R ³	X ¹	X ²	X ³	m.p. (°C) (結晶化溶媒)
1 2 7	1	4-H ₂ NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-Br	6-O CF ₃	142-144 (IPE)
1 2 8	1	4-H ₂ NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-O CF ₃	6-Br	212-214 (IPE)
1 2 9	1	4-H ₂ NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-Br	4-Br	6-O CF ₃	229-231 (AcOEt)
1 3 0	1	4-H ₂ NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-Br	4-O CF ₃	6-Br	233-235 (AcOEt)
1 3 1	2	5-H ₂ NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-Br	6-O CF ₃	128-130 (IPE)
1 3 2	2	5-H ₂ NCO	(Me)C=C(Me)	Me	2-Br	4-O CF ₃	6-Br	231-233 (IPE)
1 3 3	2	5-H ₂ NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-Br	4-Br	6-O CF ₃	221-223 (AcOEt)
1 3 4	2	5-H ₂ NCO	(Me)C=C(H)	Me	2-Br	4-O CF ₃	6-Br	254-256 (AcOEt)

* 1 : (表1中の表記について) Com. No. = 化合物番号。Exp. No. = 合成に用いた実施例番号。IPE=イソプロピルエーテル。

* 2 : HC1塩

* 3 : NMR (CDCl₃) δ (ppm) ; 2. 05 (3H, s), 2. 40 (3H, s), 2. 49 (3H, s), 2. 56-2. 72 (2H, m), 2. 91 (3H, d, J=6. 0 Hz), 3. 70 (2H, t, J=5. 2 Hz), 4. 13-4. 26 (2H, m), 5. 70-5. 88 (1H, m), 6. 62-6. 73 (1H, m), 7. 95 (2H, s). ESI MS (Pos) m/z ; 622 (M+Na)⁺, 624 (M+2+Na)⁺, 626 (M+4+Na) +

* 4 : NMR (CDCl₃) δ (ppm) ; 0. 97 (3H, t, J=7. 5 Hz), 1. 50-1. 64 (2H, m), 2. 05 (3H, s), 2. 40 (3H, s), 2. 49 (3H, s), 2. 56-2. 73 (2H, m), 3. 32 (2H, dd, J=13. 6, 6. 6 Hz), 3. 71 (2H, t, J=5. 5 Hz), 4. 12-4. 27 (2H, m), 5. 70-5. 83 (1H, m), 6. 60-6. 72 (1H, m), 7. 95 (2H, s). ESI MS (Pos) m/z ; 650 (M+Na)⁺, 652 (M+2+Na)⁺, 654 (M+4+Na) +

* 5 : NMR (CDCl₃) δ (ppm) ; 2. 0 6 (3H, s) , 2. 4 3 (3H, s) , 2. 5 1 (3H, s) , 2. 6 8 - 2. 8 7 (2H, m) , 3. 7 6 (2H, t, J=5. 4Hz) , 4. 2 0 - 4. 3 5 (2H, m) , 6. 7 2 - 6. 8 8 (1H, m) , 7. 0 6 - 7. 6 3 (5H, m) , 7. 4 0 - 7. 5 8 (1H, m) , 7. 9 5 (2H, s).
 ESIMS (Pos) m/z ; 6 8 4 (M+Na)⁺ , 6 8 6 (M+2+Na)⁺ , 6 8 8 (M+4+Na)⁺

* 6 : NMR (CDCl₃) δ (ppm) ; 2. 0 5 (3H, s) , 2. 4 1 (3H, s) , 2. 4 9 (3H, s) , 2. 5 2 - 2. 7 0 (2H, m) , 2. 9 0 - 3. 1 9 (6H, m) , 3. 7 4 (2H, t, J=5. 5Hz) , 4. 0 6 - 4. 2 0 (2H, m) , 5. 9 1 - 6. 0 2 (1H, m) , 7. 9 5 (2H, s).
 ESIMS (Pos) m/z ; 6 3 6 (M+Na)⁺ , 6 3 8 (M+2+Na)⁺ , 6 4 0 (M+4+Na)⁺

* 7 : NMR (CDCl₃) δ (ppm) ; 1. 8 0 - 2. 0 0 (4H, m) , 2. 0 5 (3H, s) , 2. 4 1 (3H, s) , 2. 4 9 (3H, s) , 2. 5 8 - 2. 7 3 (2H, m) , 3. 4 3 - 3. 6 2 (4H, m) , 3. 7 2 (2H, t, J=5. 4Hz) , 4. 0 9 - 4. 2 0 (2H, m) , 6. 0 7 - 6. 1 7 (1H, m) , 7. 9 6 (2H, s).
 ESIMS (Pos) m/z ; 6 6 2 (M+Na)⁺ , 6 6 4 (M+2+Na)⁺ , 6 6 6 (M+4+Na)⁺

* 8 : NMR (CDCl₃) δ (ppm) ; 2. 0 5 (3H, s) , 2. 4 1 (3H, s) , 2. 4 8 (3H, s) , 2. 5 2 - 2. 6 7 (2H, m) , 3. 5 3 - 3. 8 0 (10H, m) , 4. 0 6 - 4. 2 0 (2H, m) , 5. 9 2 - 6. 0 2 (1H, m) , 7. 9 6 (2H, s).
 ESIMS (Pos) m/z ; 6 7 8 (M+Na)⁺ , 6 8 0 (M+2+Na)⁺ , 6 8 2 (M+4+Na)⁺

* 9 : NMR (CDCl₃) δ (ppm) ; 2. 0 4 (3H, s) , 2. 4 1 (3H, s) , 2. 4 9 (3H, s) , 2. 4 5 - 2. 6 0 (2H, m) , 2. 9 1 (3H, d, J=4. 8Hz) , 3. 6 8 (2H, t, J=5. 6Hz) , 4. 2 5 - 4. 3 5 (2H, m) , 5. 7 8 - 5. 9 2 (1H, m) , 6. 6 0 - 6. 7 0 (1H, m) , 7. 9 5 (2H, s).
 ESIMS (Pos) m/z ; 6 2 2 (M+Na)⁺ , 6 2 4 (M+2+Na)⁺ , 6 2 6 (M+4+Na)⁺

* 1 0 : NMR (CDCl₃) δ (ppm) ; 0. 9 6 (3H, t, J=7. 5Hz) , 1. 5 0 - 1. 6 6 (2H, m) , 2. 0 3 (3H, s) , 2. 4 1 (3H, s) , 2. 4 9 (3H, s) , 2. 4 2 - 2. 6 0 (2H, m) , 3. 3 1 (2H, dd, J=1. 3, 9, 6. 5Hz) , 3. 6 8 (2H, t, J=5. 6Hz) , 4. 2 5 - 4. 3 5 (2H, m) , 5. 7 2 - 5. 8 7 (1H, m) , 6. 5 8 - 6. 6 8 (1H, m) , 7. 9 5 (2H, s).
 ESIMS (Pos) m/z ; 6 5 0 (M+Na)⁺ , 6 5 2 (M+2+Na)⁺ , 6 5 4 (M+4+Na)⁺

* 1 1 : NMR (CDCl₃) δ (ppm) ; 2. 0 4 (3H, s) , 2. 4 3 (3H, s) , 2. 5 0 (3H, s) , 2. 5 4 - 2. 6 7 (2H, m) , 3. 7 5 (2H, t, J=5. 0Hz) , 4. 3 6 - 4. 4 7 (2H, m) , 6. 7 2 - 6. 8 1 (1H, m) , 7. 0 8 - 7. 1 9 (1H, m) , 7. 2 8 - 7. 4 0 (2H, m) , 7. 4 6 - 7. 6 0 (3H, m) , 7. 9 5 (2H, s).
 ESIMS (Pos) m/z ; 6 8 4 (M+Na)⁺ , 6 8 6 (M+2+Na)⁺ , 6 8 8 (M+4+Na)⁺

* 1 2 : NMR (CDCl₃) δ (ppm) ; 2. 0 4 (3H, s) , 2. 4 1 (3H, s) , 2. 4 7 (3H, s) , 2. 2 8 - 2. 5 2 (2H, m) , 2. 8 3 - 3. 2 0 (6H, m) , 3. 7 2 (2H, t, J=5. 7Hz) , 4. 1 8 - 4. 3 2 (2H, m) , 5. 9 2 - 6. 0 7 (1H, m) , 7. 9 5 (2H, s).
 ESIMS (Pos) m/z ; 6 3 6 (M+Na)⁺ , 6 3 8 (M+2+Na)⁺ , 6 4 0 (M+4+Na)⁺

* 1 3 : NMR (CDCl₃) δ (ppm) ; 1. 7 5 - 2. 0 2 (4H, m) , 2. 0 3 (3H, s) , 2. 4 1 (3H, s) , 2. 4 7 (3H,

s), 2. 35-2. 55 (2H, m), 3. 45-3. 65 (4H, m), 3. 72 (2H, t, J=5. 6Hz), 4. 23-4. 3
 3 (2H, m), 6. 10-6. 20 (1H, m), 7. 95 (2H, s).
 ESIMS (Pos) m/z; 662 (M+Na)⁺, 664 (M+2+Na)⁺, 666 (M+4+Na)⁺.
 *14: NMR (CDCl₃) δ (ppm); 2. 05 (3H, s), 2. 41 (3H, s), 2. 46 (3H, s), 2. 31-2. 50 (2H,
 m), 3. 62-3. 77 (2H, m), 4. 20-4. 30 (2H, m), 5. 96-6. 07 (1H, m),
 3. 69 (8H, s), 3. 62 (2H, s).
 7. 96 (2H, s).
 ESIMS (Pos) m/z; 678 (M+Na)⁺, 680 (M+2+Na)⁺, 682 (M+4+Na)⁺.
 *15: NMR (CDCl₃) δ (ppm); 1. 83 (6H, s), 1. 95 (3H, s), 2. 40 (3H, s), 2. 50 (3H, s)
 , 2. 50-2. 65 (2H, m), 3. 65 (2H, t, J=6. 0Hz), 3. 83 (3H, s), 4. 25-4. 32 (2H,
 m), 5. 63 (2H, br s), 6. 70 (2H, s), 6. 71-6. 83 (1H, m).
 ESIMS (Pos) m/z; 420 (M+H)⁺.
 ESIMS (Pos) m/z; 420 (M+H)⁺.
 *16: NMR (CDCl₃) δ (ppm); 1. 90 (3H, s), 2. 00 (3H, s), 2. 39 (3H, s), 2. 48 (3H, s),
 2. 50-2. 65 (2H, m), 3. 53-3. 78 (2H, m), 4. 24-4. 33 (2H, m), 5. 56 (2H, br s).
 6. 72-6. 82 (1H, m), 7. 26 (1H, m), 7. 42 (1H, m).
 ESIMS (Pos) m/z; 444 (M+H)⁺.

実施例 4

2-アミノ-4,5-ジメチル-1-(2,6-ジブロモ-4-トリフルオロメチルフェニル)ピロール-3-カルボニトリルの合成

4-アミノ-3,5-ジブロモベンゾトリフルオリド 5.5 g、アセトイン 1.9 g 及びトシリ酸 34 mg をトルエン 15 ml に溶解し、共沸脱水しながら 2.5 時間加熱還流した。反応溶液にマロノニトリル 1.42 g を加え、180°Cで濃縮しながら 4 時間加熱した。反応溶液に水を加え、クロロホルムで抽出後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=5:1）にて精製し、放置後結晶化して 2-アミノ-4,5-ジメチル-1-(2,6-ジブロモ-4-トリフルオロメチルフェニル)ピロール-3-カルボニトリル 1.2 g を得た。

m. p. 158-161°C

同様にして以下の化合物を得た。

2-アミノ-4,5-ジメチル-1-(2,6-ジブロモ-4-イソプロピルフェニル)ピロール-3-カルボニトリル

m. p. 205-207°C

2-アミノ-4,5-ジメチル-1-(2,4,6-トリブロモフェニル)ピロール-3-カルボニトリル

m. p. 214-216°C

2-アミノ-4,5-ジメチル-1-(2,4-ジブロモ-6-クロロフェニル)ピロール-3-カルボニトリル

m. p. 206-208°C

2-アミノ-4,5-ジメチル-1-(2,4-ジブロモ-6-メチルフェニル)ピロール-3-カルボニトリル

m. p. 186-189°C

2-アミノ-4,5-ジメチル-1-(2,4-ジブロモ-6-メチルチオフェニル)ピロール-3-カルボニトリル

m. p. 136-138°C

2-アミノ-4,5-ジメチル-1-(2,4-ジプロモ-6-フルオロフェニル)ピロール-3-カルボニトリル

m. p. 155-157°C

2-アミノ-4,5-ジメチル-1-(2,4-ジプロモ-6-メトキシフェニル)ピロール-3-カルボニトリル

NMR (CDCl₃) δ (ppm) :

1.72 (3H, s), 2.07 (3H, s), 3.64 (2H, br s), 3.82 (3H, s), 7.15 (1H, d, J=2.0Hz),
7.51 (1H, d, J=2.0Hz)

ESIMS (Neg) m/z :

396 (M-H)⁻, 398 (M+2-H)⁻, 400 (M+4-H)⁻

2-アミノ-4,5-ジメチル-1-(2,4-ジプロモ-6-トリフルオロメトキシフェニル)ピロール-3-カルボニトリル

NMR (CDCl₃) δ (ppm) :

1.75 (3H, s), 2.06 (3H, s), 3.33 (2H, br s), 7.56-7.63 (1H, m), 7.83-7.91 (1H, m)

ESIMS (Pos) m/z :

474 (M+Na)⁺, 476 (M+2+Na)⁺, 478 (M+4+Na)⁺

2-アミノ-4,5-ジメチル-1-(2,6-ジプロモ-4-トリフルオロメトキシフェニル)ピロール-3-カルボニトリル

NMR (CDCl₃) δ (ppm) :

1.79 (3H, s), 2.19 (3H, s), 3.65 (2H, br s), 7.61 (2H, s)

ESIMS (Pos) m/z :

474 (M+Na)⁺, 476 (M+2+Na)⁺, 478 (M+4+Na)⁺

2-アミノ-4,5-ジメチル-1-(2,4-ジプロモ-6-トリフルオロメチルフェニル)ピロール-3-カルボニトリル

NMR (CDCl₃) δ (ppm) :

1.74 (3H, s), 2.08 (3H, s), 3.55 (2H, br s), 7.95 (1H, d, J=2.0Hz),
8.12 (1H, d, J=2.0Hz)

ESIMS (Pos) m/z :

458 (M+Na)⁺, 460 (M+2+Na)⁺, 462 (M+4+Na)⁺

実施例 5

4-クロロ-2,5,6-トリメチル-7-(2,6-ジブロモ-4-トリフルオロメチルフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジンの合成

1) 2-アミノ-4,5-ジメチル-1-(2,6-ジブロモ-4-トリフルオロメチル)ピロール-3-カルボニトリル 1.2 g と無水酢酸 0.82 g を酢酸 3 ml に溶解し、30分間加熱還流した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルにて抽出後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、粗の N-[3-シアノ-4,5-ジメチル-1-(2,6-ジブロモ-4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル]アセタミドを得た。ここで得た粗の N-[3-シアノ-4,5-ジメチル-1-(2,6-ジブロモ-4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル]アセタミドに 85% りん酸を 3 ml 加え、130°C で 0.5 時間加熱した。反応溶液に水を加え、クロロホルムにて抽出後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル = 1 : 1）にて精製し、放置後結晶化して 2,5,6-トリメチル-7-(2,6-ジブロモ-4-トリフルオロメチルフェニル)-3,7-ジヒドロピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン 0.67 g を得た。

NMR (CDCl_3) δ (ppm) :

1.99 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.44 (3H, s), 7.96 (2H, d, $J=0.7\text{Hz}$), 11.56 (1H, br s)

ESIMS (Neg) m/z :

476 ($M-H$)⁻, 478 ($M+2-H$)⁻, 480 ($M+4-H$)⁻

同様にして以下の化合物を得た。

2,5,6-トリメチル-7-(2,4-ジブロモ-6-クロロフェニル)-3,7-ジヒドロピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

NMR (DMSO-d_6) δ (ppm) :

1.91 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.28 (3H, s), 8.10 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$),

8.18 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 11.80 (1H, br s)

ESIMS (Neg) m/z :

442 ($M-H$)⁻, 444 ($M+2-H$)⁻, 446 ($M+4-H$)⁻

2, 5, 6-トリメチル-7-(2, 4-ジブロモ-6-メチルフェニル)-3, 7-ジヒドロピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-オン

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) ;

1.88 (3H, s), 1.90 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.29 (3H, s), 7.74 (1H, d, J=2.2Hz),
7.95 (1H, d, J=2.2Hz), 11.79 (1H, br s)

ESIMS (Neg)m/z ;

422 (M-H)⁻, 424 (M+2-H)⁻, 426 (M+4-H)⁻

2, 5, 6-トリメチル-7-(2, 4, 6-トリブロモフェニル)-3, 7-ジヒドロピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-オン

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) ;

1.91 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.28 (3H, s), 8.20 (2H, s), 11.84 (1H, br s)

ESIMS (Neg)m/z ;

486 (M-H)⁻, 488 (M+2-H)⁻, 490 (M+4-H)⁻, 492 (M+6-H)⁻

2, 5, 6-トリメチル-7-(2, 6-ジブロモ-4-イソプロピルフェニル)-3, 7-ジヒドロピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-オン

NMR (CDCl₃) δ (ppm) ;

1.31 (6H, d, J=7.0Hz), 1.98 (3H, s), 2.45 (6H, s), 2.95 (1H, sept, J=7.0Hz),
7.54 (2H, s), 12.18 (1H, br s)

ESIMS (Neg)m/z ;

450 (M-H)⁻, 452 (M+2-H)⁻, 454 (M+4-H)⁻

2, 5, 6-トリメチル-7-(2, 4-ジブロモ-6-メチルチオフェニル)-3, 7-ジヒドロピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-オン

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) ;

1.88 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.42 (3H, s), 7.51 (1H, d, J=2.0Hz),
7.86 (1H, d, J=2.0Hz), 11.79 (1H, br s)

ESIMS (Neg)m/z ;

454 (M-H)⁻, 456 (M+2-H)⁻, 458 (M+4-H)⁻

2, 5, 6-トリメチル-7-(2, 4-ジブロモ-6-フルオロフェニル)-3, 7-ジヒドロピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-オン

N M R (DMSO-d₆) δ (ppm) ;

1.94(3H, s), 2.20(3H, s), 2.28(3H, s), 7.97(1H, dd, J=8.8, 1.9Hz),
8.06(1H, dd, J=3.5, 1.9Hz), 11.86(1H, br s)

E S I M S (Neg)m/z ;

426(M-H)⁻, 428(M+2-H)⁻, 430(M+4-H)⁻

2, 5, 6-トリメチル-7-(2, 4-ジプロモ-6-メトキシフェニル)-3, 7-ジヒドロピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-オン

N M R (DMSO-d₆) δ (ppm) ;

1.85(3H, s), 2.18(3H, s), 2.27(3H, s), 3.76(3H, s), 7.57(1H, d, J=2.0Hz),
7.66(1H, d, J=2.0Hz), 11.72(1H, br s)

E S I M S (Neg)m/z ;

438(M-H)⁻, 440(M+2-H)⁻, 442(M+4-H)⁻

2, 5, 6-トリメチル-7-(2, 4-ジプロモ-6-トリフルオロメトキシフェニル)-3, 7-ジヒドロピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-オン

N M R (DMSO-d₆) δ (ppm) ;

1.92(3H, s), 2.19(3H, s), 2.28(3H, s), 7.95-8.02(1H, m), 8.23-8.30(1H, m),
11.86(1H, br s)

E S I M S (Neg)m/z ;

492(M-H)⁻, 494(M+2-H)⁻, 496(M+4-H)⁻

2, 5, 6-トリメチル-7-(2, 6-ジプロモ-4-トリフルオロメトキシフェニル)-3, 7-ジヒドロピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-オン

N M R (DMSO-d₆) δ (ppm) ;

1.90(3H, s), 2.19(3H, s), 2.28(3H, s), 8.06(2H, s), 11.85(1H, br s)

E S I M S (Neg)m/z ;

492(M-H)⁻, 494(M+2-H)⁻, 496(M+4-H)⁻

2) 2, 5, 6-トリメチル-7-(2, 6-ジプロモ-4-トリフルオロメチルフェニル)-3, 7-ジヒドロピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-オン 0.67 g にオキシ塩化リン 1.3 ml を加え、100°Cで0.5時間加熱し、冷却した。反

応混合物を冰水に注ぎ、酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、放置後結晶化して4-クロロ-2,5,6-トリメチル-7-(2,6-ジブロモ-4-トリフルオロメチルフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン0.66gを得た。

m. p. 202-204°C

同様にして以下の化合物を得た。

4-クロロ-2,5,6-トリメチル-7-(2,6-ジブロモ-4-イソプロピルフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

m. p. 173-175°C

4-クロロ-2,5,6-トリメチル-7-(2,4,6-トリブロモフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

m. p. 216-218°C

4-クロロ-2,5,6-トリメチル-7-(2,4-ジブロモ-6-クロロフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

m. p. 206-208°C

4-クロロ-2,5,6-トリメチル-7-(2,4-ジブロモ-6-メチルフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

m. p. 215-217°C

4-クロロ-2,5,6-トリメチル-7-(2,4-ジブロモ-6-メチルチオフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

m. p. 249-251°C

4-クロロ-2,5,6-トリメチル-7-(2,4-ジブロモ-6-フルオロフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

m. p. 170-172°C

4-クロロ-2,5,6-トリメチル-7-(2,4-ジブロモ-6-メトキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

NMR (CDCl₃) δ (ppm) :

2.02 (3H, s), 2.41 (3H, s), 3.75 (3H, s), 7.57 (1H, d, J=2.0Hz),

7.74 (1H, d, J=2.0Hz)

E S I M S (Pos) m/z :

458 (M+H)⁺, 460 (M+2+H)⁺, 462 (M+4+H)⁺

4-クロロ-2,5,6-トリメチル-7-(2,4-ジブロモ-6-トリフルオロメトキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

m. p. 148-150°C

4-クロロ-2,5,6-トリメチル-7-(2,6-ジブロモ-4-トリフルオロメトキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

m. p. 141-143°C

実施例 6

2-アミノ-4-メチル-1-(2,4-ジブロモ-6-クロロフェニル)ピロール-3-カルボニトリルの合成

6-クロロ-2,4-ジブロモアニリン5.3 gと2-(2-ブロモ-1-メチルエチリデン)マロノニトリル3.5 gの混合物をイソプロパノール10m1とテトラヒドロフラン10m1の混合溶液に溶解した後、120°Cで濃縮しながら2時間加熱した。反応溶液に水を注ぎ、クロロホルムにて抽出後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、放置後結晶化して2-アミノ-4-メチル-1-(2,4-ジブロモ-6-クロロフェニル)ピロール-3-カルボニトリル1.9 gを得た。

m. p. 197-199°C

同様にして以下の化合物を得た。

2-アミノ-4-メチル-1-(2,4,6-トリブロモフェニル)ピロール-3-カルボニトリル

m. p. 208-210°C

2-アミノ-4-メチル-1-(2,4-ジブロモ-6-メチルチオフェニル)ピロール-3-カルボニトリル

m. p. 127-130°C

2-アミノ-4-メチル-1-(2,4-ジプロモ-6-メトキシフェニル)ピロール-3-カルボニトリル

m. p. 122-125°C

2-アミノ-4-メチル-1-(2,6-ジプロモ-4-トリフルオロメチルフェニル)ピロール-3-カルボニトリル

m. p. 178-180°C

2-アミノ-4-メチル-1-(2,4-ジプロモ-6-メチルフェニル)ピロール-3-カルボニトリル

m. p. 169-171°C

2-アミノ-4-メチル-1-(2,4-ジプロモ-6-トリフルオロメトキシフェニル)ピロール-3-カルボニトリル

m. p. 158-160°C

2-アミノ-4-メチル-1-(2,6-ジプロモ-4-トリフルオロメトキシフェニル)ピロール-3-カルボニトリル

NMR (CDCl₃) δ (ppm) ;

2.16 (3H, d, J=1.1Hz), 3.76 (2H, br s), 5.87 (1H, d, J=1.1Hz),

7.58 (2H, d, J=0.8Hz)

ESIMS (Neg) m/z ;

436 (M-H)⁻, 438 (M+2-H)⁻, 440 (M+4-H)⁻

2-アミノ-4-メチル-1-(2,4-ジプロモ-6-トリフルオロメチルフェニル)ピロール-3-カルボニトリル

NMR (CDCl₃) δ (ppm) ;

2.12 (3H, s), 3.66 (2H, br s), 5.87 (1H, s), 7.92 (1H, d, J=2.0Hz),

8.10 (1H, d, J=2.0Hz)

ESIMS (Pos) m/z ;

444 (M+Na)⁺, 446 (M+2+Na)⁺, 448 (M+4+Na)⁺

実施例 7

4-タロロ-2,5-ジメチル-7-(2,4-ジプロモ-6-クロロフェニル)

- 7 H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジンの合成

1) 2-アミノ-4-メチル-1-(2, 4-ジプロモ-6-クロロフェニル)ピロール-3-カルボニトリル 1.9 g と無水酢酸 1.48 g を酢酸 5 ml に溶解し、30分間加熱還流した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルにて抽出後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、粗のN-[3-シアノ-4-メチル-1-(2, 4-ジプロモ-6-クロロフェニル)-1H-ピロール-2-イル)アセタミドを得た。ここで得た粗のN-[3-シアノ-4-メチル-1-(2, 4-ジプロモ-6-クロロフェニル)-1H-ピロール-2-イル)アセタミドに85%りん酸を8 ml 加え、130℃で0.5時間加熱した。反応溶液に水を加え、クロロホルムにて抽出後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=1:1）にて精製し、放置後析出した結晶を酢酸エチルにて洗浄し、2, 5-ジメチル-7-(2, 4-ジプロモ-6-クロロフェニル)-3, 7-ジヒドロピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-オン 1.1 g を得た。

NMR (CDCl_3) δ (ppm) :

2.22 (3H, s), 2.31 (3H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 6.80 (1H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$),
8.14 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 11.91 (1H, br s)

ESIMS (Neg) m/z :

428 ($M-H$)⁻, 430 ($M+2-H$)⁻, 432 ($M+4-H$)⁻

同様にして以下の化合物を得た。

2, 5-ジメチル-7-(2, 4-ジプロモ-6-メチルフェニル)-3, 7-ジヒドロピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-オン

NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) :

1.96 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.32 (3H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 6.75 (1H, d, $J=1.1\text{Hz}$),
7.70 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.91 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 11.86 (1H, br s)

ESIMS (Neg) m/z :

408 ($M-H$)⁻, 410 ($M+2-H$)⁻, 412 ($M+4-H$)⁻

2, 5-ジメチル-7-(2, 4, 6-トリブロモフェニル)-3, 7-ジヒドロピロ

ロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) :

2.23 (3H, s), 2.31 (3H, J=1.1Hz), 6.78 (1H, d, J=1.1Hz), 8.16 (2H, s),
11.90 (1H, br s)

ESIMS (Neg)m/z :

472 (M-H)⁻, 474 (M+2-H)⁻, 476 (M+4-H)⁻, 478 (M+6-H)⁻

2,5-ジメチル-7-(2,4-ジプロモ-6-メチルチオフェニル)-3,7-ジヒドロピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) :

2.21 (3H, s), 2.31 (3H, d, J=1.1Hz), 2.41 (3H, s), 6.67 (1H, d, J=1.1Hz),
7.50 (1H, d, J=2.1Hz), 7.83 (1H, d, J=2.1Hz), 11.86 (1H, br s)

ESIMS (Neg)m/z :

440 (M-H)⁻, 442 (M+2-H)⁻, 444 (M+4-H)⁻

2,5-ジメチル-7-(2,6-ジプロモ-4-トリフルオロメチルフェニル)-3,7-ジヒドロピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) :

2.22 (3H, s), 2.33 (3H, d, J=1.2Hz), 6.84 (1H, d, J=1.2Hz), 8.31 (2H, d, J=0.6Hz),
11.94 (1H, br s)

ESIMS (Neg)m/z :

462 (M-H)⁻, 464 (M+2-H)⁻, 466 (M+4-H)⁻

2,5-ジメチル-7-(2,4-ジプロモ-6-メトキシフェニル)-3,7-ジヒドロピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) :

2.20 (3H, s), 2.29 (3H, d, J=1.1Hz), 3.74 (3H, s), 6.66 (1H, d, J=1.1Hz),
7.47 (1H, d, J=2.0Hz), 7.62 (1H, d, J=2.0Hz), 11.79 (1H, br s)

ESIMS (Neg)m/z :

424 (M-H)⁻, 426 (M+2-H)⁻, 428 (M+4-H)⁻

2,5-ジメチル-7-(2,4-ジプロモ-6-トリフルオロメトキシフェニル)-3,7-ジヒドロピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

NMR (CDCl_3) δ (ppm) :

2.41 (3H, s), 2.47 (3H, s), 6.48 (1H, s), 7.51–7.58 (1H, m), 7.82–7.87 (1H, m),
10.64 (1H, br s)

ESIMS (Neg) m/z :

478 (M-H)⁻, 480 (M+2-H)⁻, 482 (M+4-H)⁻

2,5-ジメチル-7-(2,6-ジブロモ-4-トリフルオロメトキシフェニル)-3,7-ジヒドロピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

NMR (CDCl_3) δ (ppm) :

2.43 (3H, s), 2.48 (3H, s), 6.47 (1H, s), 7.57 (2H, s), 10.62 (1H, br s)

ESIMS (Neg) m/z :

478 (M-H)⁻, 480 (M+2-H)⁻, 482 (M+4-H)⁻

2) 2,5-ジメチル-7-(2,4-ジブロモ-6-クロロフェニル)-3,7-ジヒドロピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン 1.0 g にオキシ塩化リン 3.2 ml を加え、100°Cで0.5時間加熱し、冷却した。反応混合物を冰水に注ぎ、酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、放置後析出した結晶をヘキサン-エーテルで洗浄し、4-クロロ-2,5-ジメチル-7-(2,4-ジブロモ-6-クロロフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン 0.76 gを得た。

m.p. 157–159°C

同様にして以下の化合物を得た。

4-クロロ-2,5-ジメチル-7-(2,4,6-トリブロモフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

m.p. 162–164°C

4-クロロ-2,5-ジメチル-7-(2,4-ジブロモ-6-メチルチオフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

m.p. 203–205°C

4-クロロ-2,5-ジメチル-7-(2,4-ジブロモ-6-メトキシフェニル)

-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

m. p. 175-177°C

4-クロロ-2,5-ジメチル-7-(2,6-ジプロモ-4-トリフルオロメチルフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

m. p. 153-155°C

4-クロロ-2,5-ジメチル-7-(2,4-ジプロモ-6-メチルフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

m. p. 159-161°C

4-クロロ-2,5-ジメチル-7-(2,4-ジプロモ-6-トリフルオロメトキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

m. p. 157-159°C

4-クロロ-2,5-ジメチル-7-(2,6-ジプロモ-4-トリフルオロメトキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

NMR (CDCl₃) δ (ppm) :

2.54 (3H, d, J=1.1Hz), 2.68 (3H, s), 6.82 (1H, d, J=1.1Hz), 7.60 (2H, d, J=0.9Hz)

ESIMS (Pos) m/z :

498 (M+H)⁺, 500 (M+2+H)⁺, 502 (M+4+H)⁺, 504 (M+6+H)⁺

試験例 [C R F受容体結合実験]

受容体標品としてラット前頭皮質膜を用いた。

¹²⁵I 標識リガンドとして¹²⁵I-CRFを用いた。

¹²⁵I 標識リガンドを用いた結合反応は、The Journal of Neuroscience, 7, 88 (1987年)に記載された以下の方法で行った。

受容体膜標品の調製：ラット前頭皮質を 10 mM MgCl₂ 及び 2 mM EDTA を含む 50 mM トリス塩酸緩衝液 (pH 7.0) でホモジナイズし, 48,000 × g で遠心分離し、沈渣をトリス塩酸緩衝液で 1 度洗浄した。沈渣を 10 mM MgCl₂、2 mM EDTA、0.1% ウシ血清アルブミン及び 100 カリクレインユニット/m1 アプロチニンを含む 50 mM トリス塩酸緩衝液 (pH 7.0) に懸濁し、膜標品とした。

C R F受容体結合実験：膜標品（0.3 mg タンパク質／m l）、 $^{125}\text{I}-\text{C R F}$ （0.2 nM）及び被験薬を、25℃で2時間反応させた。反応終了後、0.3%ポリエチレンイミンで処理したガラスフィルター（G F／C）に吸引濾過し、ガラスフィルターを0.01%TritonX-100を含むリン酸緩衝化生理食塩水で3度洗浄した。洗浄後、濾紙の放射能をガンマカウンターにて測定した。

1 μM C R F存在下で反応を行った時の結合量を、 $^{125}\text{I}-\text{C R F}$ の非特異結合とし、総結合と非特異結合との差を特異結合とした。一定濃度（0.2 nM）の $^{125}\text{I}-\text{C R F}$ と濃度を変えた被験薬を上記の条件で反応させることで抑制曲線を得、この抑制曲線から $^{125}\text{I}-\text{C R F}$ 結合を50%抑制する被験薬の濃度（I C₅₀）を求めた。

その結果、100 nM以下のI C₅₀値を示す代表的化合物は、表1における以下のCom. No.の化合物であった。

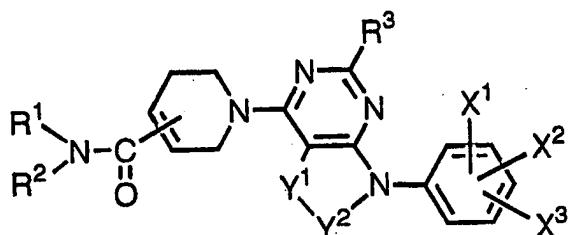
Com. No. : 01, 02, 07, 12, 39, 44, 46, 47, 51, 53, 61, 63, 66, 69, 72, 78, 79, 87, 88, 89, 93, 97, 104, 107, 116, 118

産業上の利用可能性

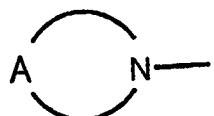
本発明により、C R F受容体に高い親和性を示す化合物が提供された。これらの化合物はC R Fが関与すると考えられる疾患、例えばうつ症、不安症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、てんかん、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患等に有効である。

請求の範囲

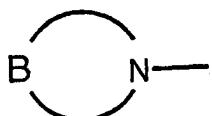
1. 式



[式中、R¹及びR²は同一又は異なって水素原子、C₁₋₅アルキル基若しくはフェニル基を示すか、又はR¹及びR²は一緒になって隣接する窒素原子と共に式



(式中、AはCH₂、NH、N-C₁₋₅アルキル、O又はSである。)で示される5～8員の飽和ヘテロ環基を示し、R³は水素原子又はC₁₋₅アルキル基を示し、Y¹—Y²は(R⁴)C=C(R⁵)、(R⁶)C=N、N=N、(R⁷)N-CO又はN=CO(R⁸)を示し、X¹、X²及びX³は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₅アルキル基、C₁₋₅アルコキシ基、C₁₋₅アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、アミノ基又はC₁₋₅アルキルアミノ基を示す。ここで、R⁴とR⁵は同一又は異なって水素原子又はC₁₋₅アルキル基を示し、R⁶は水素原子又はC₁₋₅アルキル基を示し、R⁷は水素原子、C₁₋₅アルキル基、C₁₋₅アルコキシカルボニルメチル基、カルボキシリメチル基又は式CH₂CONR¹¹(R¹²) (式中、R¹¹及びR¹²は同一又は異なって水素原子又はC₁₋₅アルキル基を示すか、又はR¹¹及びR¹²は一緒になって隣接する窒素原子と共に式



(式中、BはCH₂、NH、N-C₁₋₅アルキル、O又はSである。)で示される5～8員の飽和ヘテロ環基を示す。)で示される基を示し、R⁸は水素原子又はカル

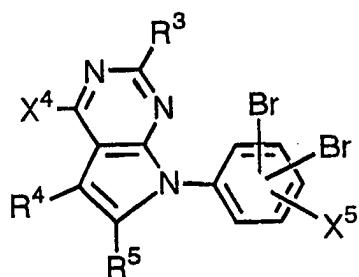
バモイル基を示す。] で表されるカルバモイルテトラヒドロピリジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

2. 飽和ヘテロ環基がピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、ピペラジノ基又は4-メチルピペラジノ基である請求項1に記載のカルバモイルテトラヒドロピリジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

3. R¹及びR²が水素原子である請求項1に記載のカルバモイルテトラヒドロピリジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

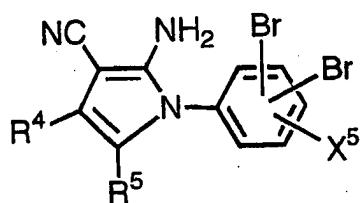
4. R³がメチル基であり、Y¹-Y²が(R⁴)C=C(R⁵)であり、R⁴及びR⁵が同一または異なって水素又はメチル基である請求項3に記載のカルバモイルテトラヒドロピリジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

5. 式



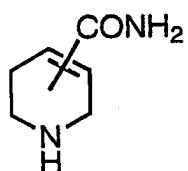
(式中、R³は水素原子又はC₁₋₅アルキル基を示し、R⁴とR⁵は同一又は異なつて水素原子又はC₁₋₅アルキル基を示し、X⁴は水酸基、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示し、X⁵はハロゲン原子、C₁₋₅アルキル基、C₁₋₅アルコキシ基、C₁₋₅アルキルチオ基、トリフルオロメチル基又はトリフルオロメトキシ基を示す。) で表されるピロロピリミジン誘導体。

6. 式



(式中、R⁴とR⁵は同一又は異なって水素原子又はC₁₋₅アルキル基を示し、X⁵はハロゲン原子、C₁₋₅アルキル基、C₁₋₅アルコキシ基、C₁₋₅アルキルチオ基、トリフルオロメチル基又はトリフルオロメトキシ基を示す。)で表されるピロール誘導体。

7. 式



で表される4-又は5-カルバモイル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン又はその医薬上許容される塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/01468

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D473/34 361, C07D487/04, C07D211/78, C07D207/34, A61K 31/52, A61K31/519, A61P43/00 111, A61P25/24, A61P25/22, A61P25/28, A61P25/16, A61P25/30, A61P25/08, A61P1/00, A61P7/10, A61P9/10, A61P9/12, A61P17/02, A61P29/00, A61P37/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D473/34 361, C07D487/04, C07D211/78, C07D207/34, A61K 31/52, A61K31/519, A61P43/00 111, A61P25/24, A61P25/22, A61P25/28, A61P25/16, A61P25/30, A61P25/08, A61P1/00, A61P7/10, A61P9/10, A61P9/12, A61P17/02, A61P29/00, A61P37/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US, 4229453, A (Bayer Aktiengesellschaft), 21.October.1980 (21.10.1980), columns 9-10 & JP, 54-144395, A, page 10, lower left column to lower right column & DE, 2818676, A1 & NO, 7901150, A & EP, 5205, A1 & FI, 7901342, A & DK, 7901740, A & ES, 479970, A1 & AT, 7903176, A	6
X	DEREK H.R.BARTON, et al., "OXIDATION OF SECANDARY AMINES TO α -CYANOAMINES", Tetrahedron Letters, Vol.26, No.9 (1985) p.1229-1232, compound 33	7
PA	JP, 2000-86663, A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 28 March, 2000 (28.03.00) (Family: none)	1-7
PA	JP, 11-335376, A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 07 December, 1999 (07.12.99) (Family: none)	1-7

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&"	document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		

Date of the actual completion of the international search
30 May, 2000 (30.05.00)Date of mailing of the international search report
13.06.00Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/01468

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 94/13676, A1 (Pfizer Inc.), 23 June, 1994 (23.06.94) & JP, 7-509726, A & CA, 2150016, AA & AU, 9456664,A1 & EP,674641,A1 & AT, 177101,E & ES,2128544,T3 & BR, 9307646,A & PL,176526,B1 & HU, 70505, A2 & ZA, 9309271, A & FI, 9305585, A & CN, 1097758, A & NO, 9502398, A & CN, 1189339, A	1-6
A	JOHN W.DALY, "7-DEAZA-9-PHENYLADENINES, A NEW CLASS OF ADENOSINE RECEPTOR ANTAGONISTS", Biochemical Pharmacology, Vol.37, No.19 (1988) p.3749-3753	6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/01468

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The compounds of claim 7 do not bear the basic skeleton common to the compounds of claim 1, those of claim 5 and those of claim 6.

Thus, the invention of claim 7 and a group of inventions of claims 1 to 6 are not considered as forming a single general inventive concept.

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP00/01468

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. Cl' C07D473/34 361, C07D487/04, C07D211/78, C07D207/34, A61K 31/52, A61K31/519, A61P43/00 111, A61P25/24, A61P25/22, A61P25/28, A61P25/16, A61P25/30, A61P25/08, A61P1/00, A61P7/10, A61P9/10, A61P9/12, A61P17/02, A61P29/00, A61P37/02

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int. Cl' C07D473/34 361, C07D487/04, C07D211/78, C07D207/34, A61K 31/52, A61K31/519, A61P43/00 111, A61P25/24, A61P25/22, A61P25/28, A61P25/16, A61P25/30, A61P25/08, A61P1/00, A61P7/10, A61P9/10, A61P9/12, A61P17/02, A61P29/00, A61P37/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CA (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	US, 4229453, A (Bayer Aktiengesellschaft) 21. 10月. 1980(21. 10. 1980)、第9～10欄 &JP, 54-144395, A、第10頁左下欄～右下欄 &DE, 2818676, A1&N0, 7901150, A&EP, 5205, A1&FI, 7901342, A &DK, 7901740, A&ES, 479970, A1&AT, 7903176, A	6
X	DEREK H. R. BARTON, et al., "OXIDATION OF SECUNDARY AMINES TO α -CYANOAMINES", Tetrahedron Letters, Vol. 26, No. 9(1985) p. 1229-1232、化合物33	7

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

30. 05. 00

国際調査報告の発送日

13.06.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

中木 亜希



4 P 9282

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P A	JP, 2000-86663, A (大正製薬株式会社) 28.3月.2000(28.03.00) (ファミリーなし)	1 - 7
P A	JP, 11-335376, A (大正製薬株式会社) 7.12月.1999(07.12.99) (ファミリーなし)	1 - 7
A	WO, 94/13676, A1 (Pfizer Inc.) 23.6月.1994(23.06.94) &JP, 7-509726, A&CA, 2150016, AA&AU, 9456664, A1&EP, 674641, A1 &AT, 177101, E&ES, 2128544, T3&BR, 9307646, A&PL, 176526, B1 &HU, 70505, A2&ZA, 9309271, A&FI, 9305585, A&CN, 1097758, A &NO, 9502398, A&CN, 1189339, A	1 - 6
A	JOHN W. DALY, "7-DEAZA-9-PHENYLADENINES, A NEW CLASS OF ADENOSINE RECEPTOR ANTAGONISTS", Biochemical Pharmacology, Vol. 37, No. 19 (1988) p. 3749-3753	6

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP00/01468

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲7に記載の化合物は、請求の範囲1に記載の化合物、請求の範囲5に記載の化合物及び請求項6に記載の化合物が有する共通の基本骨格を有していない。
したがって、請求の範囲7に記載された発明は、請求の範囲1～6に記載された発明と単一の一般的発明概念を形成しているとは認められない。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。